

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U.E.R. DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE

(Application de la convention du 10 mai 1974)

Année 1977 - N 483

# **ACIDOSE LACTIQUE**

A propos de 32 cas avec lactatémie supérieure à 7 mMoles/l.

## **THESE**

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Octobre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Mireille MULLER

née le 19 février 1949

à Saint-Chamond (Loire)







(Application de la convention du 10 mai 1974)

Année 1977 - N 483

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur E. CLAUD

Deuxième Vice-Président :

Troisième Vice-Président : Mr M. JONNET, Coordonnateur

Secrétaire Général de l'Université : Mr M. JONNET, Administrateur Civil

## ACIDOSE LACTIQUE

A propos de 32 cas avec lactatémie supérieure à 7 mMoles/l.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. médicale GRANDE BLANCHE

M. B. SALLE, Maître de Conférences  
Agrégé

U.E.R. médicale ALFÈS CARRE

M. le Professeur C. STROU

U.E.R. médicale LYON NORD

M. le Professeur J.P. GALT

U.E.R. médicale SUP OUEST

M. le Professeur J.M. VIGIER

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques

M. le Professeur L. BENOIST

U.E.R. des Sciences Odontologiques

M. le Professeur R. BENOIST

U.E.R. des Techniques de Santé

M. le Professeur R. BENOIST, Maître de Conférences

Thèse

U.E.R. de Biologie humaine

présentée

U.E.R. d'Education Physique et Sportive

à l'Université Claude Bernard - LYON

Sportive

U.E.R. de Mathématiques

et soutenue publiquement le 26 octobre 1977

U.E.R. de Physique

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

U.E.R. de Chimie et Biochimie

U.E.R. des Sciences de la Nature

M. le Professeur R. BENOIST

U.E.R. de Sciences Physiologiques

par

M. B. VENTURELLI, Maître de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire

M. le Professeur R. BENOIST

Mireille MULLER

née le 19 février 1949

à Saint-Chamond (Loire)

(Application de la convention du 10 mai 1974)

Année 1977 - N° 483

ACIDOSE LACTIQUE

A propos de 32 cas avec lactémie supérieure à 7 mmol/l.



Thèse

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 28 octobre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Mireille MULLER

née le 12 février 1949

à Saint-Chamond (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président :

Troisième Vice-Président : Mr H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

|                                            |                                               |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| U.E.R. médicale GRANGE BLANCHE             | M. B. SALLE, Maître de Conférences<br>Agrégé  |
| U.E.R. médicale ALEXIS CARREL              | M. le Professeur C. GIROD                     |
| U.E.R. médicale LYON NORD                  | M. le Professeur J.P. GARIN                   |
| U.E.R. médicale SUD OUEST                  | M. le Professeur J.M. ROBERT                  |
| U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques        | M. le Professeur L. ODDOUX                    |
| U.E.R. des Sciences Odontologiques         | M. le Professeur R. VINCENT                   |
| U.E.R. des Techniques de Réadaptation      | M. A. MORGON, Maître de Conférences<br>Agrégé |
| U.E.R. de Biologie humaine                 | M. le Professeur J.C. CZYBA                   |
| U.E.R. d'Education Physique et<br>Sportive | M. A. MILLON, Professeur d'E.P.S.             |
| U.E.R. de Mathématiques                    | M. le Professeur H. BUCHWALTER                |
| U.E.R. de Physique                         | M. le Professeur R. UZAN                      |
| U.E.R. de Chimie et Biochimie              | M. le Professeur J. HUET                      |
| U.E.R. des Sciences de la Nature           | M. le Professeur J. BRUN                      |
| U.E.R. de Sciences Physiologiques          | M. R. FONTANGES, Maître de Conférences        |
| U.E.R. de Physique Nucléaire               | M. le Professeur M. GUSAKOW                   |



U.E.R. de Mécanique  
Observatoire de Lyon  
I.U.T. 1  
I.U.T. 2

M. 1e Professeur J. MATHIEU  
M. 1e Professeur B. POUYET  
M. J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

---

UNIVERSITE DE SAINT ETIENNE

Président : M. François THOMAS  
Secrétaire Général : M. Raymond ROUQUAIROL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

|                                            |                                |
|--------------------------------------------|--------------------------------|
| U.E.R. de Droit                            | M. ROBERT André                |
| Institut Universitaire de<br>Technologie   |                                |
| U.E.R. des Lettres et Sciences<br>Humaines | M. GAUME Maxime                |
| U.E.R. de Médecine                         | M. 1e Docteur LACOUR Jean-René |
| U.E.R. des Sciences                        | M. MONTHEARD Jean Pierre       |
| U.E.R. des Sciences Economiques            | M. MIFSUD Pierre               |



UNIVERSITE DE SAINT-ETIENNE

U.E.R. DE MEDECINE

Responsable d'Enseignement  
(Collège A)

1er CYCLE

|                  |                                    |
|------------------|------------------------------------|
| Anatomie         | Mr 1e Professeur CUILLERET Jacques |
| Chimie-Biochimie | Mr 1e Professeur FREY Jacques      |
| Physiologie      | Mr 1e Professeur LACOUR Jean-René  |
|                  | Mr COUDERT Jean M.C.A.             |

2ème CYCLE

|                                                                        |                                 |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Anatomie pathologique                                                  | Mr BARIL Alexandre M.C.A.       |
| Anesthésiologie                                                        | Mr VIGNON Henry M.C.A.          |
| Bactériologie-Virologie                                                | Mme GAUDIN Odette M.C.A.        |
| Cardiologie                                                            | Mr VERNEYRE Henri M.C.A.        |
| Chirurgie infantile                                                    | Mr CHAVRIER Yves M.C.A.         |
| Dermatologie-Vénérologie                                               | Mr DUVERNE Jean M.C.A.          |
| Gynécologie et Obstétrique                                             | Mr LA SELVE Antoine M.C.A.      |
| Hématologie, Maladies du Sang                                          | Mr BRIZARD Charles M.C.A.       |
| Hépatologie-Gastro-Entérologie                                         | Mr FRAISSE Henri M.C.A.         |
| Médecine Interne                                                       | Mr POTTON François M.C.A.       |
| Médecine Préventive-Hygiène                                            | Mr 1e Professeur RIFFAT Georges |
| Médecine du Travail                                                    | Mr CABAL Christian M.C.A.       |
| Néphrologie                                                            | Mr BERTHOUX François M.C.A.     |
| Neurochirurgie                                                         | Mr DECHAUME Jean-Pierre M.C.A.  |
| Orthopédie, Traumatologie,<br>Chirurgie plastique et<br>reconstructive | Mr BOUSQUET Gilles M.C.A.       |



|                                                                   |                                  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Pédiatrie, Génétique Médicale                                     | Mr 1e Professeur FREYCON Fernand |
|                                                                   | Mr LAURAS Benoît M.C.A.          |
| Psychiatrie d'adultes                                             | Mr PELLET Jacques M.C.A.         |
| Radiologie                                                        | Mr RUBET Alain M.C.A.            |
| Thérapeutique, Réanimation<br>médicale, Rééducation fonctionnelle |                                  |
| Hydrologie                                                        | Mr QUENEAU Patrice M.C.A.        |
| Ophtalmologie                                                     | Mr MAUGERY Jean M.C.A.           |



## COMPOSITION DU JURY

Président :

Mr le Professeur J. MOTTIN

Assesseurs :

Mr le Professeur G. NOEL

Mr le Professeur Agrégé P. BOULETREAU

Mr le Professeur Agrégé H. VIGNON



A MES PARENTS,

Leur aide m'a été précieuse dans des jours  
difficiles, que ce travail soit le témoi-  
gnage de mon amour et de ma profonde  
reconnaissance.

A JEAN-PIERRE

En témoignage de mon Amour.

A CARINE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES ET SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS.



A Notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. MOTIN

Avant notre arrivée à Lyon, nous étions déjà impressionnée par sa réputation scientifique et l'efficacité de son équipe.

Il nous a reçue avec une grande bienveillance et nous avons pu tout au long de nos études, admirer la clarté et la rigueur de ses cours, l'étendue de son savoir proprement encyclopédique.

Nous sommes heureuse et fière de compter aux nombres de ses élèves.

Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse admiration.



A Nos Maîtres et Juges,

Monsieur le Professeur G. NOEL

Il a bien voulu accepter de nous juger bien que nous n'ayons  
jamais eu l'honneur d'être son élève.

Qu'il soit assuré de notre gratitude.



Monsieur le Professeur Agrégé P. BOULETREAU

Nous avons immédiatement été frappée, au cours du semestre passé à ses côtés, au Pavillon N, par l'étendue de ses connaissances, et touchée par l'attention qu'il a toujours eu à notre égard.

Stimulant sans cesse notre esprit critique, toujours prêt à répondre à nos questions, il a guidé avec une gentillesse sans limite nos débuts en réanimation.

Nous sommes heureuse qu'il nous ait confié ce sujet de thèse, et le remercions pour les conseils et les encouragements qu'il nous a prodigués.

Puisse ce travail ne pas le décevoir, qu'il reçoive ici l'expression de notre profonde gratitude et notre respectueuse reconnaissance.



Monsieur le Professeur Agrégé H. VIGNON

Il a toujours été d'une grande bienveillance à notre égard et a éclairé, par sa compétence, nos débuts dans la spécialité.

Durant nos études à Saint-Etienne, nous avons pu apprécier la qualité de ses rapports avec ses collaborateurs, la clarté de ses exposés, le soin qu'il portait à répondre à nos questions. Ses grandes qualités humaines l'ont aidé à constituer une équipe très soudée, à l'ambiance chaleureuse, qui restera toujours pour nous un modèle de travail en commun.

Nous l'assurons de notre profond et fidèle attachement.



A Madame le Docteur FLANDROIS,

Nous tenons à la remercier pour la gentillesse avec laquelle elle nous a toujours accueillie et pour l'aide qu'elle nous a apportée dans ce travail.

A Monsieur le Docteur LAFARGE,

A Jean-Louis BLANC,

Ils nous ont aidé à débiter ce travail. Nous leur exprimons nos sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur AUBOYER,

A Monsieur le Docteur MUCHADA,

A Monsieur le Docteur DELAFOSSE,

Leur gentillesse et leur simplicité ont toujours rendu le travail, à leur côté, agréable.

Nous leur exprimons nos sincères remerciements.

A Madame le Docteur GOUNOT,

A Madame le Docteur BONAMOUR,

A Mademoiselle le Docteur METAFIOT,

Elles ont su nous faire aimer l'anesthésiologie.

Nous leur exprimons nos sincères remerciements.



## PLAN

### I INTRODUCTION

### II HISTORIQUE

### III RAPPEL BIOCHIMIQUE

- 1 - L'Acide lactique
- 2 - Métabolisme de l'acide lactique
  - a - Acide lactique : "impasse métabolique"
  - b - Formation de l'acide lactique
  - c - Devenir de l'acide lactique.

### IV METHODES DE DOSAGE ET MESURE

- 1 - Prélèvement de l'échantillon sanguin
- 2 - Méthodes de mesure
  - . Chimiques
  - . Enzymatiques
  - . Fluorimétriques
- 3 - Les valeurs normales
- 4 - Les différentes unités

### V CLASSIFICATION

- 1 - Selon l'étiologie
- 2 - Selon Huckabee
  - . Notion XL
  - . Critique
  - . Nouvelle classification
    - type A
    - type B



## VI LES PRINCIPALES ETIOLOGIES D'HYPERLACTATEMIES

- 1 - Les hyperlactatémies dites "physiologiques"
  - a - L'apport en excès de substrats énergétiques
  - b - L'exercice musculaire modéré
  - c - Les glycogénoses
  - d - La stimulation adrénérquique
  - e - L'alcalose hypocapnique
- 2 - Les hyperlactatémies "pathologiques"
  - a - L'hypoxie
  - b - Origine hépatique
  - c - Les leucoses
  - d - Drogues et toxiques
  - e - Les hyperlactatémies idiopathiques
  - f - Les affections congénitales
  - g - Chez le diabétique

## VII ETUDE PERSONNELLE DE 32 ACIDOSE LACTIQUES GRAVES

- 1 - Définition de l'acidose lactique grave
- 2 - Présentation des 32 observations sous forme de tableau
- 3 - Classification et discussion.

## VIII LES ACIDOSES LACTIQUES GRAVES A LA PHENFORMINE

- 1 - Introduction
- 2 - Pharmacologie de la phenformine
  - a - Formule chimique
  - b - Métabolisme
  - c - Toxicité
  - d - Son mécanisme d'action
- 3 - Physiopathologie de l'acidose lactique à la Phenformine



- 4 - Tableau clinique et biologique
  - a - Prodromes
  - b - Tableau clinique
  - c - Tableau biologique
  - d - Diagnostic différentiel
- 5 - Le traitement de l'acidose lactique  
à la phenformine
- 6 - Présentation des 6 observations d'acide  
lactique grave chez le diabétique traité  
à la phenformine.

## IX CONCLUSION



## I - INTRODUCTION

---

Les perturbations de l'équilibre acido-basique par accumulation de lactates, entraînant une acidose métabolique majeure, ont intéressé de nombreux auteurs depuis Huckabee qui présente une première série de malades. Ces dernières années, le sujet a retrouvé un regain d'intérêt avec les nombreuses publications d'acidoses lactiques chez des diabétiques traités à la phenformine.

Après un rappel biochimique, indispensable à la compréhension des mécanismes physiopathologiques, nous précisons les conditions à respecter pour obtenir des dosages de lactatémies et de pyruvatémies valables.

Les différentes classifications des acidoses lactiques, font entrevoir les difficultés avec lesquelles on doit regrouper dans un même tableau, des affections très disparates.

Après une revue étiologique et physiopathologiques, nous présentons 32 observations d'acidoses lactiques graves, c'est à dire comportant un taux de lactatémie supérieur à 7 mMoles/l. Nous insistons particulièrement sur les 6 observations de diabétiques traités à la phenformine, chez lesquels le traitement de l'acidose lactique, bien codifié à l'heure actuelle, apparaît comme satisfaisant.



## II - HISTORIQUE

---

L'histoire de l'acide lactique est déjà ancienne puisque c'est en 1909 que DENIGES l'identifie pour la première fois dans les liquides biologiques.

BARR et HIMWICH (10b) en 1923 semblent avoir signalé en premier un état d'acidose par son accumulation dans le sang circulant.

En 1958, HUCKABEE (63), au cours de plusieurs travaux, propose une classification des acidoses lactiques, et définit la notion "d'Excess-lactate" - XL -.

En 1961, il décrit dans l'American Journal of Medicine (66) un syndrome nouveau auquel, en 1963, WATERS et coll. (143) proposent le terme "d'Acidose lactique spontanée".

C'est en 1962 que le premier cas certain d'acidose lactique par phenformine est publiée par GOTTLIEB (57).

Depuis lors, le sujet et ses différentes étiologies ont intéressé de nombreux auteurs.

Des études approfondies sur l'acidose lactique chez le diabétique ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques, d'insister sur la nécessité d'un diagnostic précoce, et d'établir un traitement, qui à l'heure actuelle est bien codifié.



### III - RAPPELS BIOCHIMIQUES

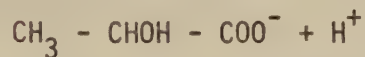
---

#### 1 - L'acide lactique (111) (54) (119).

L'acide lactique est, comme l'acide pyruvique, un acide alcool en  $C_3$  de formule

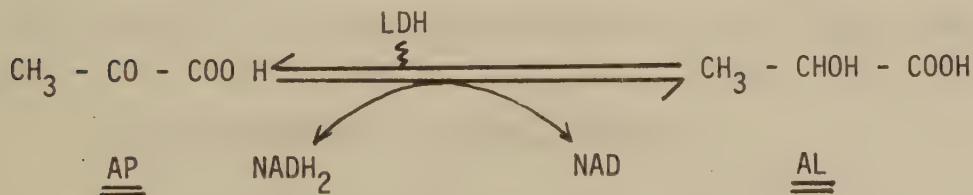


C'est un acide fort de  $pK = 3,86$  complètement ionisé au pH des liquides extra-cellulaires, libérant donc un ion  $H^+$



Chez les mammifères, seul l'acide lactique sous forme L est produit et utilisé.

L'Acide lactique est en fait un acide pyruvique réduit. Cette réaction d'oxydo-réduction nécessite la présence d'un enzyme, la lactico-deshydrogenase (L.D.H.) et d'un co-enzyme, le nicotinamide-adenine-dinucléotide (N.A.D.) et elle peut s'écrire





L'acide lactique est un ion normal des liquides de l'organisme. Il s'en forme surtout au niveau des structures où la glycolyse anaérobie est importante : dans la muqueuse intestinale, les hématies, la rétine et surtout dans le muscle et le foie.

Il diffuse aisément au travers de toutes les membranes et se répand à égale concentration dans tous les liquides de l'organisme.

## 2 - Métabolisme de l'AL.

### a - Acide lactique = impasse.

Il faut tout de suite bien comprendre que "l'acide lactique se différencie de tous les autres corps de l'économie, par le fait qu'il ne représente ni un forme d'élimination (il ne s'élimine pas par le rein, n'étant pas volatil, il ne s'élimine pas non plus par voie pulmonaire) ni une forme de passage. Métaboliquement parlant :

c'est une IMPASSE." (70)

Seule le rattache à la vie métabolique, l'unique réaction d'oxydo-réduction réversible



L'acide pyruvique étant lui, un carrefour métabolique (Schéma n° 1).

Tout le devenir de l'acide lactique est donc lié à cette réaction, dont le sens dépend étroitement de l'état d'oxydation cellulaire.

### b - La formation de l'acide lactique.

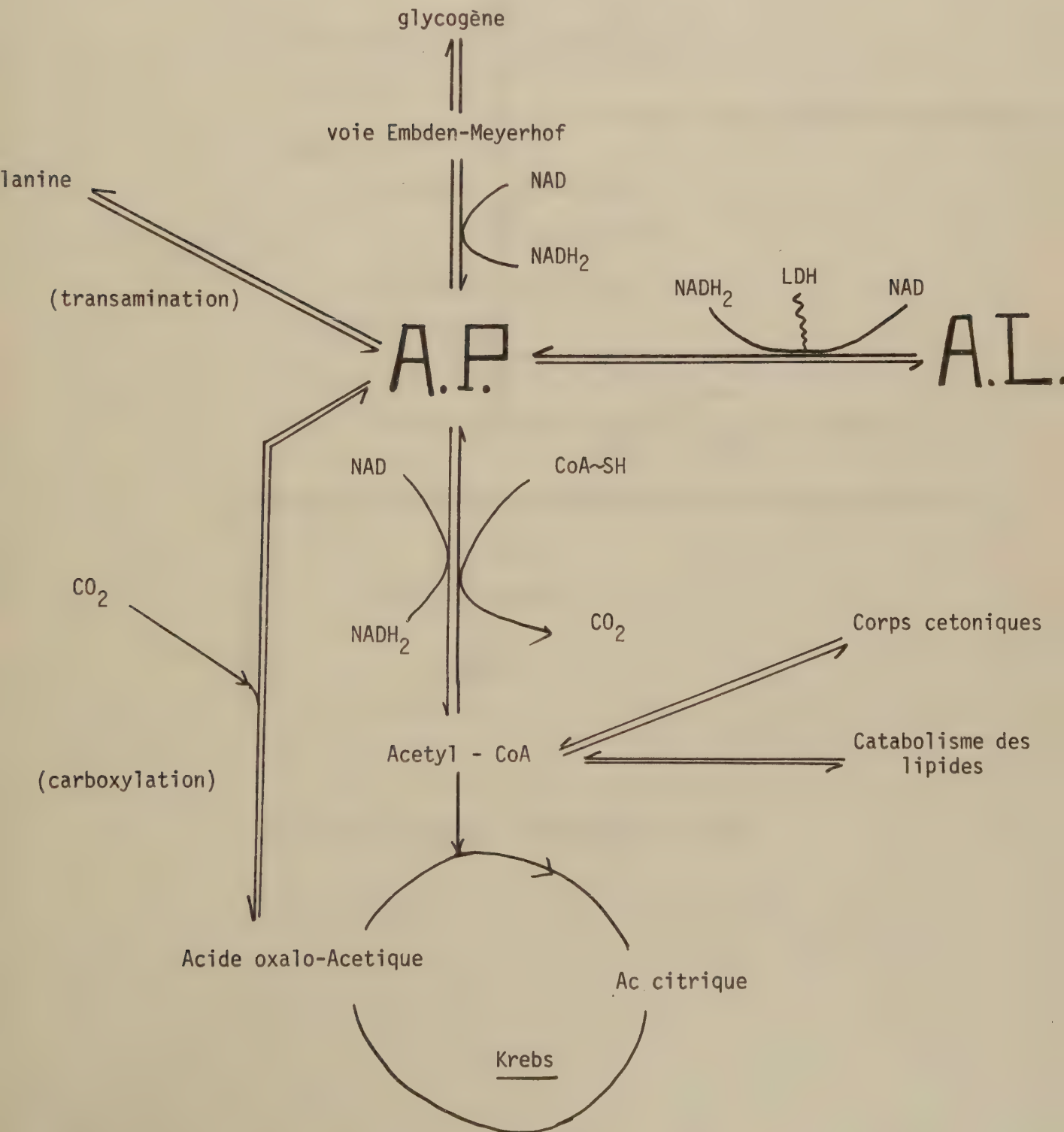
L'acide lactique parallèlement à l'acide pyruvique va se trouver au terme de la voie d'Embden-Meyerhof, et avant son engagement dans le cycle de Krebs (Schéma n° 2).



SCHEMA N° 1

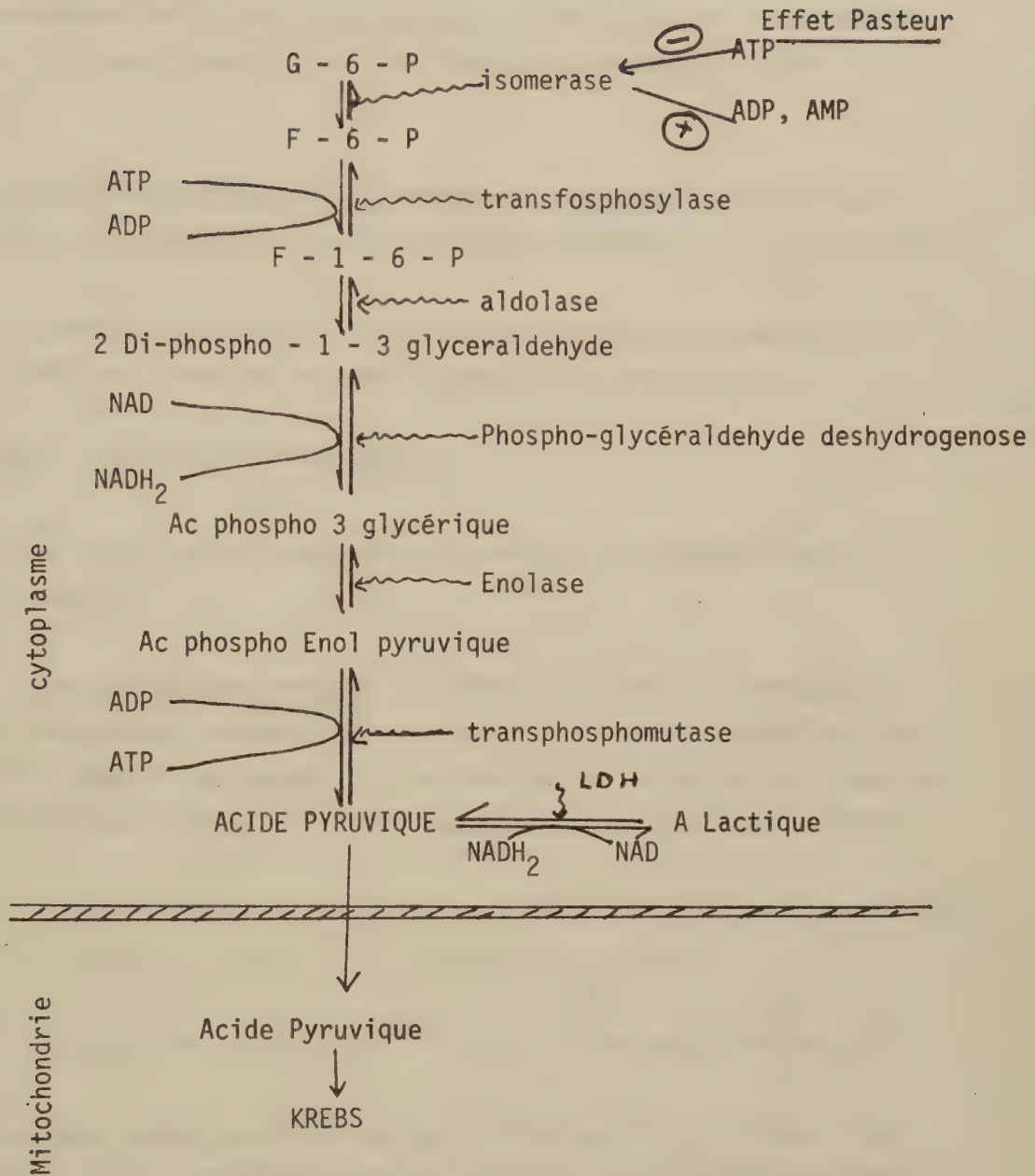
AP = Carrefour métabolique

AL = Impasse métabolique.





SCHEMA N° 2



LA GLYCOSE ANAEROBIE VOIE EMBDEN-MEYERHOF.



Le glucose va d'abord être dégradé en Pyruvate grâce à la voie d'Embden-Meyerhof puis après passage dans la mitochondrie, en acétate ; puis le cycle tricarboxylique de Krebs va terminer cette dégradation (Schéma n° 3).

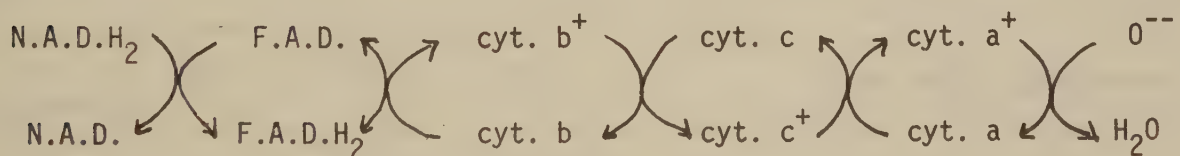
Le sort des molécules de carbone et d'oxygène est réglé par les réactions de décarboxylation, qui conduisent à éliminer du gaz carbonique.

L'hydrogène libéré par les réactions de deshydrogénation est accepté par le NAD qui passe de sa forme oxydée, à sa forme réduite



Pour que la glycolyse puisse continuer, la régénération du NAD est indispensable.

- Dans un système aérobie, le  $\text{NADH}_2$  va céder son hydrogène à la chaîne des cytochromes intra-mitochondriaux, et sera alors capable d'accepter d'autres atomes d'hydrogène. L' $\text{H}_2$  va parcourir la chaîne respiratoire et l'oxygène moléculaire sera le dernier accepteur d'hydrogène pour former  $\text{H}_2\text{O}$ .

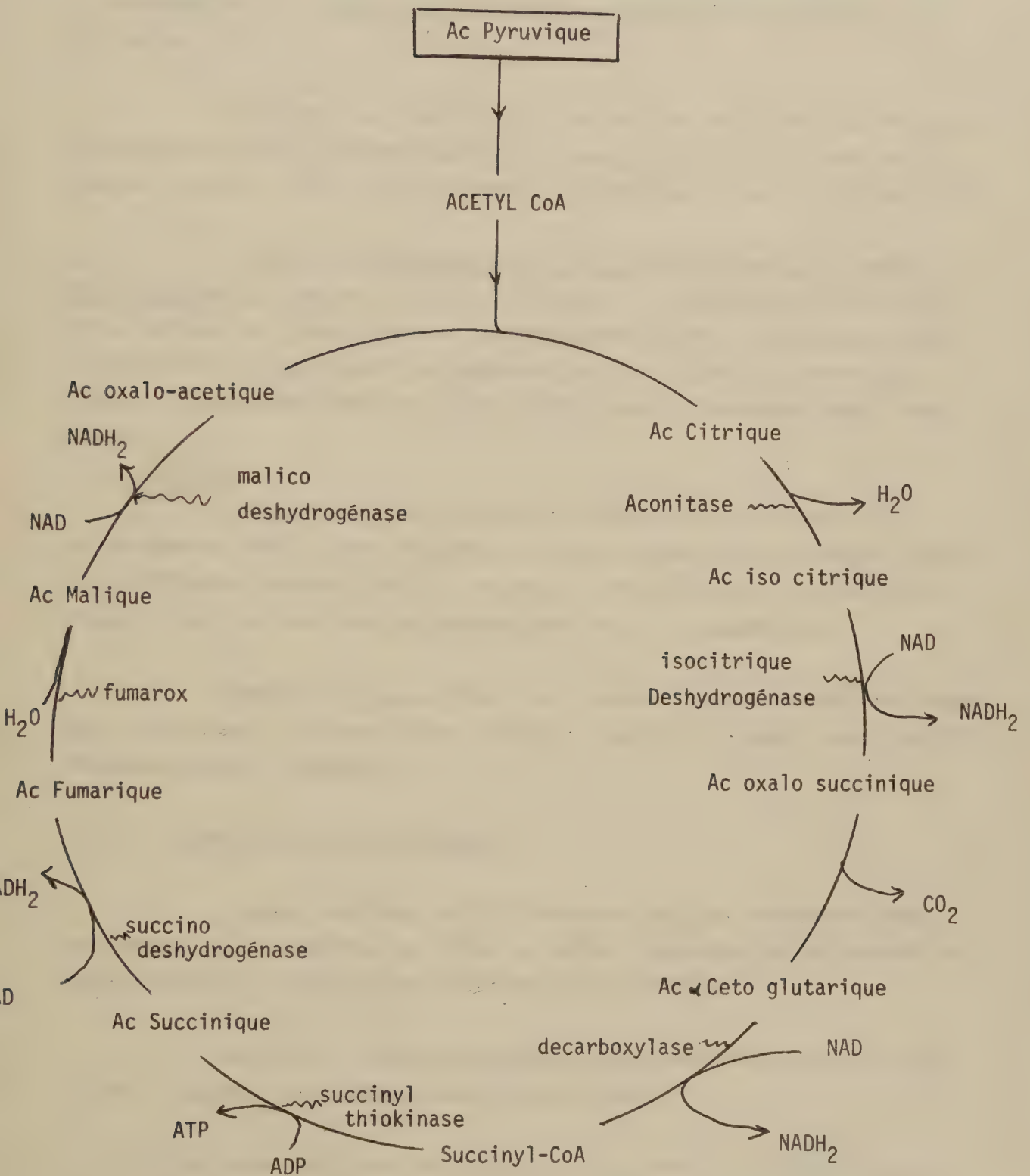


En même temps, en trois étapes l'électron lié à l'atome d'hydrogène perd une partie bien définie de son énergie, qui est utilisée pour la reconstitution des molécules d'ATP, à partir des molécules d'ADP et du phosphore minéral, et ainsi stockée en vue de son utilisation ultérieure (libération de 3ATP).

Une fois l'ATP et ses liaisons riches en énergie reconstituées, tout s'arrête quelle que soit la quantité d'oxygène présente. Mais inversement si l'oxygène fait défaut, et si les oxydations ne peuvent primitivement se réaliser, les phosphorylations ne sont pas possibles.



SCHEMA N° 3  
Cycle tricarboxylique de Krebs.





"En d'autres termes, pas d'O<sub>2</sub>, pas d'ATP, pas de libération du NAD". L'ATP est aussi responsable de "l'effet Pasteur", c'est à dire du rétro-contrôle qu'il exerce sur les premiers stades de la glycolyse anaérobie.

L'ATP agit par inhibition allostérique, au niveau des premiers enzymes de la voie d'Embden-Meyerhof s'opposant ainsi à la dégradation du glucose lorsqu'il n'y a plus de demande périphérique d'énergie (Schéma n° 2).

- Dans un système anaérobie (ex. globule rouge), où lorsque la PO<sub>2</sub> va baisser au dessous d'un seuil critique, la régénération du NAD par cette méthode est impossible, et la transformation de l'Ac. pyruvique en Ac. lactique sera le seul moyen de régénérer le NAD, et donc de permettre à la voie d'Embden-Meyerhof, de se poursuivre dans une certaine mesure sans oxygène.

L'oxydation d'une molécule de NADH<sub>2</sub> en NAD libère un ATP ; ce système est donc pauvre en énergie, et pour obtenir des quantités d'énergie suffisante, beaucoup d'acide pyruvique devra être réduit en acide lactique, ce qui va aboutir à une augmentation de la glycogenolyse.

Quant au pyruvate, réduit en lactate, impasse métabolique comme nous l'avons vu, il ne peut faire autrement que de se répandre dans les différents secteurs liquidiens.

#### c - Devenir de l'acide lactique.

L'acide lactique ne doit cependant pas être considéré comme un "poison" de l'organisme car c'est un métabolite normal de la dégradation des glucides, et il existe une lactatémie physiologique.

De plus si l'acide lactique ne peut être éliminé par le rein, ni par le poumon, l'organisme sait le réutiliser :

le foie épure de façon très active le sang portal, et métabolise environ 1/3 du lactate produit par l'ensemble de l'organisme, le lactate y est transformé en pyruvate, qui suivra, selon les cas, la glycolyse aérobie



dans le cycle de Krebs, où s'orientera vers la synthèse du glycogène. Rowell et coll. admettent une utilisation hépatique chez l'homme de 24 gr en 24 heures ( ). Cependant il faut remarquer qu'avant d'être utilisé le lactate doit être reconverti en pyruvate, et ceci ne peut se faire que si la cellule intéressée vit dans des conditions d'aérobie satisfaisantes.

Au niveau du muscle strié il y a également resynthèse du glycogène.

Le myocarde épure activement les lactates du sang, consommant trois fois plus de lactate que de glucose, ce phénomène est surtout important en cas d'hyperlactatémie.

Ce n'est que dans des circonstances extra-physiologiques, que le taux d'acide lactique va dépasser les normes, et perturber l'équilibre acido-basique. Lorsqu'elle n'est pas liée à une anoxie relative, transitoire ou locale, la production d'acide lactique est le type même de la situation métabolique sans issue.



#### IV - METHODES DE DOSAGE ET MESURES

---

##### 1 - Prélèvement de l'échantillon sanguin.

Certaines conditions de prélèvement doivent être respectées pour obtenir un échantillon représentatif.

Il est préférable de réaliser le dosage sur sang artériel car la pose d'un garrot entraîne une élévation locale de l'acide lactique. Mais "si le prélèvement veineux est réalisé sur un membre au repos, et sans garrot il n'existe pas chez l'homme de différence significative de concentration de l'acide lactique et pyruvique entre sang veineux et artériel" (120). On a d'autre part comparé les résultats obtenus chez le chien en mesurant l'acide lactique et acide pyruvique d'une artère périphérique et de l'artère pulmonaire, il n'existe pas non plus de différence significative (19).

La déprotéinisation, réalisée par l'acide perchlorique, doit être immédiate, car en effet, en l'absence d'inhibition immédiate de l'activité enzymatique, il y a augmentation du taux de l'acide lactique et diminution de l'acide pyruvique.

De plus selon Huckabee (64), l'élévation de l'acide lactique à température ambiante est de 20 % en trois minutes, et elle est encore de 8 % à une température de  $-10^{\circ}\text{C}$ .

Le dosage doit se faire après centrifugation sur le plasma, car il existe une petite différence de [c] entre globules et plasma (36).



Dans le service.

L'échantillon est recueilli sur tube hépariné et mis dans la glace immédiatement.

Le prélèvement sera effectué soit sur sang artériel, soit sur sang veineux sans garrot ; dès son arrivé à la pharmacie, il est déprotéinisé, centrifugé et congelé en attendant le dosage qui sera effectué par méthode enzymatique, à l'aide du coffret Böehringer.

2 - Méthodes de mesure.

Classiquement, le dosage de l'acide lactique, et de l'acide pyruvique, peut se faire par trois méthodes :

- méthode chimique
- méthode enzymatique
- méthode fluorométrique.

a - Méthodes chimiques (19)

- Méthode de BARKER et SUMMERSON, pour l'acide lactique, basée sur la transformation de l'acide lactique en acetaldéhyde, qui donne avec l'hydroquinone, en présence d'ions cupriques, une coloration jaune dont on mesure l'intensité par photolorimétrie.

- Méthode de FRIEDEMANN et HAUGEN pour l'acide pyruvique basée sur l'extraction par le toluène de la dinitrophenylhydrazone de l'acide pyruvique, qui donne en présence de soude une coloration rose, dont on mesure également l'intensité par photolorimétrie.

La reproductibilité des mesures est de l'ordre de 1 à 2 %.



b - Méthodes enzymatiques (19) (62).

C'est la méthode enzymatique de PFEIDERER. D'utilisation plus récente, elle est basée sur la réaction d'équilibre suivante :



Pour chaque mole de lactate transformée en pyruvate, une mole de NAD est réduite en NADH<sub>2</sub>.

Pour l'acide lactique, on utilise le coffret de Böehringer. Pour que la réaction soit complète et que l'oxydation du lactate soit totale, on se place à un pH = 9, on met en excès du NAD et de la L.D.H., et on élimine le pyruvate formé en ajoutant de l'hydrazine dans le milieu réactionnel. La production de NADH<sub>2</sub> est alors proportionnelle à la quantité de L lactate présente. Elle est mesurée par la variation de densité optique de l'essai, cette augmentation est déterminée par rapport à un témoin au spectrophotomètre à la longueur d'onde 340 nm (nanomètre), après la mise en présence à 25° C des réactifs pendant 60 mn. C'est donc une méthode relativement longue.

Le taux de lactatémie est directement calculé à partir de la différence de densité optique

$$\text{LACTATE en mg/100 ml} = 49,4 \times \Delta E \text{ à } 340 \text{ nm}$$

$$\text{LACTATE en mMole/l} = 5,53 \times \Delta E \text{ à } 340 \text{ nm}$$

Leroux (77) précise qu'il utilise de la LDH de boeuf non dénaturée en 30' à 65°, ce qui permet de donner des résultats en 15 mn.

Pour l'acide pyruvique, on utilise également le coffret Böehringer. La réaction s'effectue en sens inverse, le dosage est réalisé à un pH de 7,6. Les taux de pyruvate sont également calculés en fonction de la densité optique, et les résultats obtenus en 5 minutes.

La reproductibilité des mesures est de 1 %.



c - Méthodes fluorimétriques (40).

Les méthodes fluorimétriques constituent une application et un perfectionnement de la technique précédente.

En effet, l'augmentation du  $\text{NADH}_2$  est mesurée, dans ce cas, grâce au développement d'une fluorescence mesurée à 450 nm.

3 - Les valeurs normales.

Dans le service, les résultats nous sont donnés en mg/100 ml.

Avec la méthode utilisée, les valeurs normales de la lactacidémie sont comprises entre 9 et 16 mg/100 ml, toutefois chez l'enfant et le nourrisson, elles peuvent être plus élevées de l'ordre de 20 à 25 mg/100 ml.

Les taux normaux d'acide pyruvique sont compris entre 0,36 et 0,59 mg/100 ml.

Le rapport L/P est donc compris entre 25 et 27.

Ces valeurs normales de lactatémie et de pyruvatémie sont celles données sur les coffrets Böehringer. Celles-ci dépendent très étroitement des constantes de pH, de température et de quantité de réactif en présence, bien codifiées dans ce coffret.

Les techniques de dosages (surtout pour l'acide pyruvique) sont des techniques très minutieuses, rarement faites par le même opérateur. La marge d'erreur sera donc assez grande.

Dans la littérature, nous retrouvons souvent un rapport L/P égale à 10, comme Oliva qui considère comme valeur normale de la lactatémie 1 mEq/l et de la pyruvatémie 0,1 mEq/l.



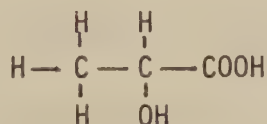
Bien qu'employant les mêmes techniques de dosage que nous, Larcan et Lambert, trouvent un rapport aux environs de 12, car ils n'ont pas considéré comme valeurs de base, celles du coffret Böehringer mais celle d'une série de témoins qui ramène la valeur normale de la lactatémie entre 60 et 150 mg/l et celle de la pyruvatémie entre 5 et 7 mg/l (72 bis).

En fait nous verrons que ce rapport L/P n'a pas une grande valeur en clinique et que la plupart des auteurs modernes n'y attache plus aucune valeur pronostic, encore moins une valeur diagnostic.

#### 4 - Les différentes unités.

Il est utile de rappeler les équivalences entre les différentes unités que nous trouvons dans la littérature pour exprimer les dosages.

L'Acide lactique de formule



a un poids moléculaire de :

$$\begin{array}{lcl} 3 \text{ C} & = & 12 \times 3 \\ 6 \text{ H} & = & 1 \times 6 \\ 3 \cdot 0 & = & 16 \times 3 \end{array} \quad = \quad 90 \text{ grammes.}$$

Donc une molécule gramme ou 1 mole pèse 90 grammes.

1 mMole pèsera 90 mgr.

L'acide lactique possède une seule fonction acide, c'est à dire un seul proton échangeable, donc dans ce cas précis : la molarité sera égale à la normalité d'où

$$1 \text{ mMole} = 1 \text{ mEq}$$



Si 1 mMole = 90 mgr, les valeurs normales exprimées en mMole seront comprises entre 1 et 1,7 mMole.

Pour l'acide lactique, on peut écrire les équivalences suivantes :

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| $90 \text{ mgr} = 1 \text{ mEq} = 1 \text{ mMole}$ |
|----------------------------------------------------|

De la même manière pour l'acide pyruvique de poids moléculaire  
 $3 \text{ C} + 4 \text{ H} + 3 \text{ O} = 36 + 4 + 48 = 88 \text{ gr.}$

1 mMole pèsera 88 mgr.

L'acide pyruvique possède également une seule fonction acide  
donc :

$$1 \text{ mMole} = 1 \text{ mEq.}$$

Les valeurs normales exprimées en mMole seront comprises entre 0,04 et 0,067 mMole/l.

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| $88 \text{ mgr} = 1 \text{ mEq} = 1 \text{ mMole}$ |
|----------------------------------------------------|



## V - CLASSIFICATION DES HYPERLACTATEMIES

---

A un moment donné, la "lactatémie" est la résultante de la production des lactates et de leur utilisation.

### 1 - Classification "étiologique".

Une première classification peut être établie sur le fait qu'une augmentation de la lactatémie va résulter de deux processus : soit une augmentation de la production, soit une diminution de l'utilisation, soit, ce qui est le plus fréquent, des deux ensembles (74) (131).

#### a - L'hyperproduction de lactate.

Elle peut se situer à deux niveaux :

#### - Périphérique

- Effort musculaire
- Anoxie de cause périphérique (dans l'ischémie aiguë d'un membre par exemple)
- Anoxie généralisée dans un tableau insuffisance cardiaque
- Glycogenolyse augmentée par décharge de catecholamines comme dans le choc bactériémique, dans le collapsus, dans l'exposition au froid...
- Les leucoses
- Perfusions de substrats énergétiques...



- Hépatique

- Glycogenose de type I par défaut en glucose-6-phosphatase
- Le jeûne va augmenter la glycolyse...

b - Diminution de l'utilisation

Surtout dans l'insuffisance hépatique grave telle qu'on peut la rencontrer dans :

- les cirrhoses
- les hépatites aiguës toxiques ou virales
- les états de chocs avec diminution de la perfusion hépatique
- lésions hépatiques par intoxication éthylique aiguë
- blocage de la néoglucogénèse par la phenformine
- .....

2 - Classification selon Huckabee (63)

La classification longtemps adoptée a été établie en 1958 par Huckabee avec l'introduction de la notion d'"excess-lactate".

Nous connaissons l'équation essentielle



d'où l'on peut écrire

$$\frac{\text{LACTATE}}{\text{PYRUVATE}} = \frac{\text{NADH}_2}{\text{NAD}} \times K$$

$$\text{LACTATE} = \text{PYRUVATE} \times \frac{\text{NADH}_2}{\text{NAD}} K$$

(I)                      (II)



Où K est la constante d'équilibre de la réaction. Cette constante d'équilibre est telle que, dans les conditions normales, la majeure partie du Pyruvate est transformée en lactate.

Il faut ainsi distinguer deux cas d'hyperlactatémie :

Type I. Celui où la production d'acide lactique est accrue, mais liée à une augmentation équivalente d'acide pyruvique, où les rapports L/P et  $\frac{\text{NADH}_2}{\text{NAD}}$  restent constants. Il y a exagération d'un processus normal. Ce type I est généralement responsable d'hyperlactatémie modérée, spontanément réversible. C'est le cas de l'hyperlactatémie des alcaloses respiratoires, des glycogénoses, des perfusions glucidiques, des injections hormonales (insuline, glucagon). Il n'y a pas d'anoxie, la production énergétique est satisfaisante et l'effet Pasteur assure librement le rétro-contrôle.

L'augmentation des lactates dépend uniquement de l'augmentation des pyruvates.

Type II. Celui lié à une augmentation du rapport  $\frac{\text{NADH}_2}{\text{NAD}}$  et où le rapport L/P est très augmenté. Il existe un "excess" de lactate par rapport au pyruvate. Ce type II représente souvent les hyperlactatémies majeures, d'évolution spontanée difficilement réversible, témoin le plus souvent d'une hypoxie cellulaire grave. Il traduit un blocage des processus d'oxydo-réduction, une inhibition de la régénération du NAD, une diminution de l'ATP, la suppression de l'effet Pasteur.

Huckabee définit donc la notion d'"excess-lactate", traduisant le type II

$$XL = (L_m - L_n) - (P_m - P_n) \frac{L_n}{P_n}$$

|    |                              |                         |
|----|------------------------------|-------------------------|
| où | $L_m$ = lactate mesuré       | $P_m$ = pyruvate mesuré |
|    | $L_n$ = lactacidémie normale | $P_n$ = pyruvate normal |



D'après Huckabee XL serait un reflet direct de l'augmentation du rapport  $\frac{\text{NADH}_2}{\text{NAD}}$ , c'est à dire qu'il fournirait une mesure biologique indirecte de la dette globale de l'organisme en  $\text{O}_2$ .

De nombreuses objections ont été, et sont encore formulées contre la notion d'XL (1) (103).

De Coster, au cours d'études sur l'acide lactique et effort musculaire (36), montre que la relation n'est pas aussi simple : "Le taux d'acide lactique peut rejoindre sa valeur de base avant la fin de l'effort, alors que la dette d'oxygène existe toujours". "Ces investigations n'ont pu confirmer l'identité de l'équivalent en oxygène, des valeurs d'"excess lactate" négatives ayant même été observées".

Pocidalo, au cours d'expériences personnelles (116), montre que des circonstances physiologiques d'hyperlactatémie comme l'hyperventilation chronique, et la stimulation adrénérgique s'accompagnent d'un "excess-lactate".

L'augmentation de production d'acide lactique coïncide toujours avec celle de l'augmentation de la glycolyse anaérobie, ce qui ne veut absolument pas dire que cette situation biochimique coïncide avec une hypoxie cellulaire.

On peut donc bien s'attendre à ce que "XL" ne soit pas le reflet direct de la dette en oxygène, et il est abusif de l'utiliser comme mesure spécifique de cette dette.

Lorsqu'on utilise une valeur telle que le rapport L/P, il faut l'utiliser en tant que telle et ne pas lui conférer une valeur diagnostic qu'elle n'a certainement pas.



### 3 - Nouvelle classification

En 1976, Cohen et Woods définissent une nouvelle classification, à point de départ clinique qu'Alberti (1) adopte dans son article de juillet 1977.

Les hyperlactatémies pathologiques se divisent en type A et type B.

.TYPE A - généralement de diagnostic facile, se trouve chez des patients présentant :

- une hypotension
- un collapsus périphérique évident
- une Sat O<sub>2</sub> abaissée

et traduit un état d'hypoxie.

C'est le cas de l'acidose lactique dans :

- le choc cardiogénique
- le choc septique
- anémies graves
- défaillance gauche.

.TYPE B - de diagnostic moins facile, où l'hyperventilation orientera, vers une cause d'acidose, et où l'acidocétose diabétique, et l'acidose rénale auront été éliminées, ou tout au moins ne pourront expliquer l'intensité du trouble métabolique.

Cohen divise ce type B en plusieurs sous-groupes :

- B<sub>1</sub> : où l'acidose lactique est associé à de nombreux désordres
- B<sub>2</sub> : où l'acidose lactique est associé à l'utilisation de certaines drogues et toxiques
- B<sub>3</sub> : où l'acidose lactique est la conséquence de troubles métaboliques congénitaux.



Le tableau I représente les acidoses lactiques de type B.

TABLEAU N° 1

"LES ACIDOSES LACTIQUES DE TYPE B"  
d'après COHEN et WOODS - 1976

| Type B <sub>1</sub>   | Type B <sub>2</sub><br>Drogues et toxiques                  | Type B <sub>3</sub><br>Troubles héréditaires                   |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| . Diabète gras        | Biguanide {<br>. Phenformine<br>. Metformine<br>. Buformine | Glycogénose type I<br>avec déficit en<br>glucose-6-phosphatase |
| . Insuffisance rénale |                                                             |                                                                |
| . Maladie hépatique   |                                                             |                                                                |
| . Infection           | Nutrition Parentérale {<br>Fructose<br>Sorbitol<br>Xylitol  | Leigh's syndrome                                               |
| . Leucémie            | Alcool                                                      | formes familiales                                              |
|                       | Salicylates                                                 |                                                                |
|                       | Methanol                                                    |                                                                |
|                       | .....                                                       | .....                                                          |



## VI - LES PRINCIPALES ETIOLOGIES D'HYPERLACTATEMIES

---

### 1 - Les hyperlactatémies "dites physiologiques".

Nous avons déjà signalé que la valeur normale de la lactatémie est de 1 mMole/l. Le lactate est un métabolite intermédiaire, dont le rôle énergétique est important. De ce fait son augmentation n'est pas dangereuse en soi, si ce n'est qu'à un certain stade, elle est susceptible de perturber l'équilibre acido-basique et d'entraîner alors un danger important.

L'hyperlactacidémie n'est pas forcément pathologique, et on rencontre des circonstances où elle ne s'accompagne d'aucun trouble important.

#### a - L'apport de substrats énergétiques en excès,

telle qu'une perfusion de glucose ou de pyruvate de sodium, entraîne une augmentation de l'acide pyruvique, donc de l'acide lactique, sans apparition de troubles métaboliques importants.

#### b - L'exercice musculaire "modéré"

On sait depuis longtemps que l'exercice musculaire s'accompagne d'une augmentation du taux de l'acide lactique et de l'acide pyruvique. Si, pour des exercices faibles, la lactatémie augmente faiblement et très temporairement, en cas d'exercice intense, l'hyperlactatémie peut être importante et revêtir un tableau d'acidose métabolique avec hyperventilation compensatrice et rester perturbée assez longtemps (35) (36).



c - Les glyco-génoses avec défaut de glucose-6-phosphatases.

Faute de pouvoir passer à l'état de glucose libre, le glucose-6-phosphate, n'a d'autre issue que d'entrer dans la voie d'Embden-Meyerhof, aboutissant à une augmentation de la glyco-génolyse anaérobie avec augmentation des pyruvates et des lactates.

d - La stimulation adrénér-gique.

On sait depuis longtemps qu'une injection d'adrénaline augmente les lactates sanguins. Pocidalo (116) démontre que chez le chien, à  $P_{A}CO_2$  constante, il se développe sous perfusion d'isoprénaline une acide-métabolique hyperlactatémie.

e - L'alcalose hypocapn-gue.

Depuis longtemps on a décrit l'augmentation significative de production de lactates au cours de l'hyperventilation avec alcalose respiratoire, mais le taux de lactates ne s'élève pas au dessus de 3 mMoles/l. Des taux supérieurs doivent faire rechercher une autre cause à l'hyperlactatémie.

Le mécanisme responsable de l'hyperlactatémie de l'alcalose hypocapn-gue n'est pas encore clairement défini (111).

On a invoqué un mécanisme d'hypoxie cellulaire secondaire:

- à un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en pH alcalin.

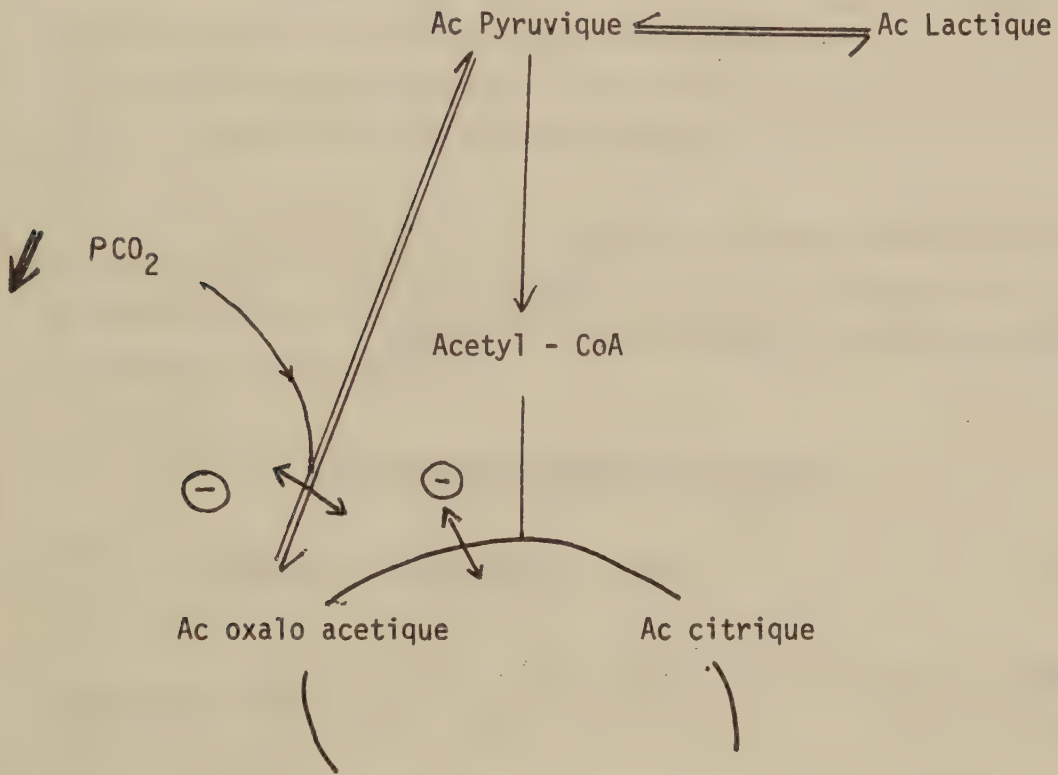
- ou à une vaso-constriction périphérique due à la libération de catécholamine.

Mais il semble bien que ces mécanismes ne soient pas seuls responsables de l'hyperlactatémie.



SCHEMA N° 4

HYPERLACTATEMIE DE L'ALCALOSE HYPOCAPNIQUE





Laborit précise (71) que l'entrée de l'acide pyruvique dans le cycle de Krebs, ne se fait pas seulement sous forme d'acetyl-CoA, mais qu'après carboxylation, il donne naissance à l'acide oxalo-acétique, indispensable à l'entretien du cycle de Krebs.

La diminution de la  $P_{CO_2}$  intra-cellulaire, ralentirait la carboxylation de l'acide pyruvique et conduirait à une baisse de la concentration d'acide oxalo-acétique, avec inhibition progressive du cycle de Krebs et augmentation des lactates (Schéma n° 4).

Pour confirmer ces hypothèses, Laborit démontre que l'hyperlactatémie de l'alcalose hypocapnique, peut être prévenue chez l'animal par administration d'acétazolamide qui augmente la pression partielle de  $CO_2$  intracellulaire (74).

## 2 - Les hyperlactatémies pathologiques

### a - L'hypoxie cellulaire (110) (74) (8)

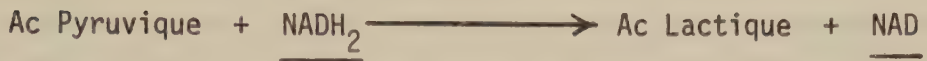
Elle correspond, avec toutes ces étiologies, au type A de la classification de Cohen et Woods.

Dans des conditions hémodynamiques normales, la dégradation du glucose nécessite la transformation du NAD en  $NADH_2$ , ces formes réduites de  $NADH_2$  doivent être sans cesse reconverties en NAD pour permettre la continuité de la glycolyse. Cette régénération est obtenue par l'intermédiaire d'une série de réactions où interviennent principalement les cytochromes de la membrane mitochondriale et où l'oxygène moléculaire sert de récepteur terminal à l'hydrogène pour former  $H_2O$ .

Dans un état de choc, la disponibilité de l'oxygène à la périphérie devient insuffisant et il n'y a plus d'accepteur d'hydrogène ; ceci entraîne une accumulation du  $NADH_2$  dans la cellule, et une absence du co-enzyme sous sa forme oxydée bloquant la dégradation du glucose et donc la production d'énergie disponible.



Ces conditions nouvelles entraînent une déviation métabolique :



Ainsi la transformation du  $\text{NADH}_2$  en  $\text{NAD}$  est obtenue par la réduction de l'acide pyruvique en acide lactique, qui permet à la glycolyse de se poursuivre en l'absence d'oxygène disponible. Toutefois, le gain d'énergie potentielle fourni par cette déviation métabolique est largement inférieur et ne fournit que 5/100 de l'énergie obtenue par la voie normale, aboutissant à la dégradation du glucose en  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  (Krebs). C'est dire que pour obtenir des besoins énergétiques suffisants un métabolisme anaérobie implique une production très importante d'acide lactique, qui ne peut être obtenue que par emballement de la glycolyse d'Embden-Meyerhof. Cette production d'acide lactique peut être considérable et dépasser les moyens d'épuration de l'organisme.

L'acide lactique est un acide fort, au  $\text{pK}$  voisin de 3,8, cela signifie que chaque molécule déversée dans le torrent sanguin libère un ion  $\text{H}^+$  qui conduit à une acidose métabolique progressive.

D'autre part les bicarbonates vont servir de tampon, et le remplacement du bicarbonate par du lactate, entraîne l'augmentation des anions non mesurés et crée l'apparition d'un trou anionique au ionogramme.

Alors que certains auteurs démontrent la signification pronostique de l'hyperlactatémie dans le choc (Gournand, Perez (107) Perret (111)), d'autres refusent cette "vue simpliste des choses" (Pocidallo - 115).

A ces hyperlactatémies des états de chocs il faut rattacher, celles rencontrées après circulation extra-corporelle prolongée, après hypothermie importante, car l'hyperproduction est, là encore, la conséquence de l'anoxie tissulaire.



b - Hyperlactatémies d'origine hépatique.

Nous avons vu le rôle important du foie dans le métabolisme de l'acide lactique. Son rôle essentiel dans le processus d'épuration des lactates a été mis en évidence par de nombreux travaux, tant chez l'animal (113) que chez l'homme, où la tolérance au lactate injecté a été proposée comme test de l'insuffisance hépatique.

Le ralentissement considérable de cette épuration chez l'animal éviscéré (Alpert - 2), au cours des hépatites aiguës (Soffer) chez le cirrhotique après surcharge veineuse (Bravo et coll.), ou après clampage de l'artère hépatique (Perret), montre que ce rôle est essentiel.

Dans une statistique de 42 cas, Larcen et Lambert (74) publient 15 observations d'hyperlactatémies d'origine hépatique dont 12 après hépatites virales, une après intoxication éthylique aiguë chez un cirrhotique, une par hépatite toxique, et une nécrose hépatique apparemment primitive.

Au Congrès Mondial de Réanimation de septembre 1977, Larcen publie une étude histopathologique (75) sur 47 malades présentant une hyperlactatémie supérieure à 5 mMoles/l. L'auteur met en évidence des lésions constantes de nécrose hépatocytaire.

Johnson et Alberti montrent que tous les patients présentant une maladie hépatique, ont une lactacidémie augmentée, mais celle-ci dépasse rarement 2 mMoles/l, par contre une atteinte plus profonde (cytolyse, nécrose) peut entraîner une hyperlactatémie sévère.

c - Hyperlactatémies dans les leucoses.

Field et coll. (50) décrivent 14 cas d'hyperlactatémies chez des sujets présentant soit une leucémie aiguë, soit un autre phénomène néoplasique.



Sur 3 observations, l'augmentation des lactates survient en même temps que la prolifération leucocytaire et disparaît avec le traitement antileucémique. Cette évolution permet aux auteurs de supposer que l'hyperlactatémie est la conséquence d'une production excessive d'acide lactique par les cellules leucémiques elles-mêmes.

"In vitro, dans des conditions d'anaérobiose, la production d'acide lactique par les cellules leucémiques peut atteindre jusqu'à  $25 \mu\text{M}/10^9$  cellules et par minute. Si l'on admet que la masse cellulaire leucémique médullaire et extra-médullaire est de l'ordre de 5 à 10 % du poids corporel, on peut calculer que dans ces conditions, un sujet de 70 kg est capable de produire une quantité totale d'acide lactique de 300 à 600 Mole/heure."

Bien que l'on ne connaisse pas le pouvoir d'adaptation de l'organisme à une telle hyperproduction de lactates, il paraît probable que les émonctoires soient rapidement débordés.

#### d - Hyperlactatémies dues à certaines drogues et toxiques.

De nombreuses drogues ont été considérées comme responsables d'hyperlactatémies, soit par une action directe, soit qu'elles dévoilent une "hyperlactatémie potentielle" due à un autre trouble métabolique (diabétique, hépatique).

#### - Les biguanides

Parmi celles-ci les biguanides ont une place prépondérante : des hyperlactatémies graves ont été observées et attribuées à l'emploi de la phenformine, metformine et de la butformine (1), mais ce problème fera l'objet d'un chapitre particulier...

-----  
(1) Non commercialisé en France.



### - Les perfusions glucidiques

Au cours de nutrition parentérale, des sucres tels que le fructose, le xylitol et le sorbitol, ont été employés car ils peuvent être utilisés par l'organisme sans insuline, et sont moins irritants pour les veines. D'autre part, la dégradation du glucose a un métabolisme anaérobie prépondérant, ce qui peut être intéressant en cas d'hypoxie, mais qui explique bien l'augmentation des lactates.

Cohen publie 17 cas d'hyperlactatémie avec acidose importante, par perfusion de fructose.

### - Intoxication par les alcools (142)

. Alcool éthylique : le métabolisme de l'alcool éthylique nécessite de nombreuses réactions de déshydrogénation pour aboutir à l'acide acétique dont la concentration est certainement insuffisante pour justifier à elle seule, l'acidose que l'on peut rencontrer. Ces réactions de déshydrogénation modifie le rapport  $\frac{\text{NADH}}{\text{NAD}}$  avec accumulation de  $\text{NADH}_2$ , ce qui a pour conséquence :

- la formation d'acide lactique à partir d'acide pyruvique
- le blocage de la néoglucogénèse qui nécessite du NAD en quantité suffisante.

. Alcool méthylique : L'intoxication à l'alcool méthylique entraîne une acidose intense mettant en jeu le pronostic vital. Le métabolisme de l'alcool méthylique comporte une dégradation en acide formique et en formaldéhyde. Ces corps ont une action inhibitrice sur les enzymes du métabolisme glucidique aérobie, et sous leur influence, le métabolisme du glucose est essentiellement anaérobie et aboutit à la formation exagérée d'acide lactique.

### - Intoxication par les salicylés.

Quel que soit le produit utilisé, la toxicité est liée à celle de l'ion salicylate, dont les effets métaboliques sont liés à la



dose absorbée. Au cours de cette intoxication une acidose métabolique peut survenir dont l'apport acide de l'ion salicylate lui-même ne peut expliquer l'intensité. Cette acidose peut être due à plusieurs mécanismes :

- une excitation bulbaire créée par la drogue, qui se traduit par une hyperpnée avec alcalose respiratoire, et augmentation de la lactatémie ;

- une action directe de l'ion salicylate qui apporte une gêne au déroulement du cycle de Krebs avec augmentation des acides cétoniques et de l'acide lactique.

De nombreuses drogues ont été reconnues comme responsables d'hyperlactatémie par différents procédés.

Les convulsivants, (par augmentation de l'acide lactique musculaire), l'isoniazide, les paraldéhydes, mais leurs études approfondies dépassent le cadre de ce travail.

#### e - Hyperlactatémies idiopathiques.

Depuis la description en 1961, par Huckabee, d'un syndrome nouveau, où les malades présentaient une hyperpnée avec altération rapide de l'état général sans cause apparente et une acidose métabolique intense par augmentation des lactates, de nombreux auteurs ont publié de telles observations (38) (53) (66) (139) (148).

Alors qu'en 1963, Waters propose à ce tableau le terme "d'acidose lactique spontanée" on parle plutôt aujourd'hui "d'hyperlactatémie idiopathique".

En fait des biopsies hépatiques pratiquées chez de tels malades, montrent presque toujours une atteinte hépatique.



Une explication physiopathologique séduisante à été proposée par Perret (111) après une étude expérimentale chez le chien (113).

Dans toutes les observations publiées, l'hyperpnée est constante, on l'interprète d'habitude comme un mécanisme de compensation secondaire à une acidose. Or chez deux malades de l'étude de Perret, la dyspnée a précédé la découverte de l'acidose : on peut penser qu'il existait donc à l'origine une hyperventilation avec alcalose hypocapnique et augmentation des lactates par un mécanisme déjà expliqué ; mais il a été précisé que ce mécanisme n'entraînait pas d'hyperlactatémie importante, et qu'il ne pouvait être responsable de troubles métaboliques importants.

Il existe donc certainement un autre facteur.

Perret étudie les effets, chez le chien, de l'alcalose respiratoire prolongée avant et après clampage de l'artère hépatique. L'alcalose respiratoire entraîne une élévation modérée de la lactatémie artérielle et portale, alors que dans la veine sus-hépatique la lactatémie demeure constante, traduisant la captation des lactates par le foie. Le clampage transitoire de l'artère hépatique supprime cette captation et se traduit par une augmentation de la lactatémie. Si le clampage se prolonge, l'animal meurt dans un tableau d'acidose.

Perret déduit une explication physiopathologique de l'association de ces deux phénomènes.

Une hyperventilation, soit primitive, soit secondaire (à un accident vasculaire cérébral par exemple) serait responsable d'une alcalose hypocapnique avec augmentation des lactates. Une atteinte hépatique associée entraînerait une baisse de l'élimination des lactates, aboutissant à une hyperlactatémie importante.

#### f - Les affections congénitales.

Il existe de très nombreuses maladies héréditaires qui s'accompagnent d'une hyperlactatémie, mais ces affections sont relativement rares.



La forme la plus connue est le syndrome de Leigh, encore appelé encéphalomyélopathie nécrosante subaiguë infantile, qui constitue une forme rare d'encéphalopathie du nourrisson. Elle se manifeste par des crises avec dyspnée, polypnée, convulsions et coma, associées à un tableau biologique d'acidose lactique. Elle évolue habituellement en quelques mois vers la mort.

La découverte d'autres formes d'hyperlactatémies congénitales, liées à un déficit enzymatique incomplet, ou à des malformations mitochondriales, feront sans doute encore diminuer le nombre des acidoses lactiques idiopathiques.

#### g - Les hyperlactatémies du diabétique.

Toutes les séries qui étudient les différentes étiologies d'hyperlactatémies font apparaître un pourcentage important de diabétiques. Tranquada, dans sa longue série de 46 malades (139), trouve 26 diabétiques donc 56 %. En France, Larcen et Lambert en trouvent 13 dans leur série de 42 malades (31 %).

Il est cependant très difficile d'apprécier la part du diabète lui-même, de la thérapeutique, et des tares associées fréquemment rencontrées.

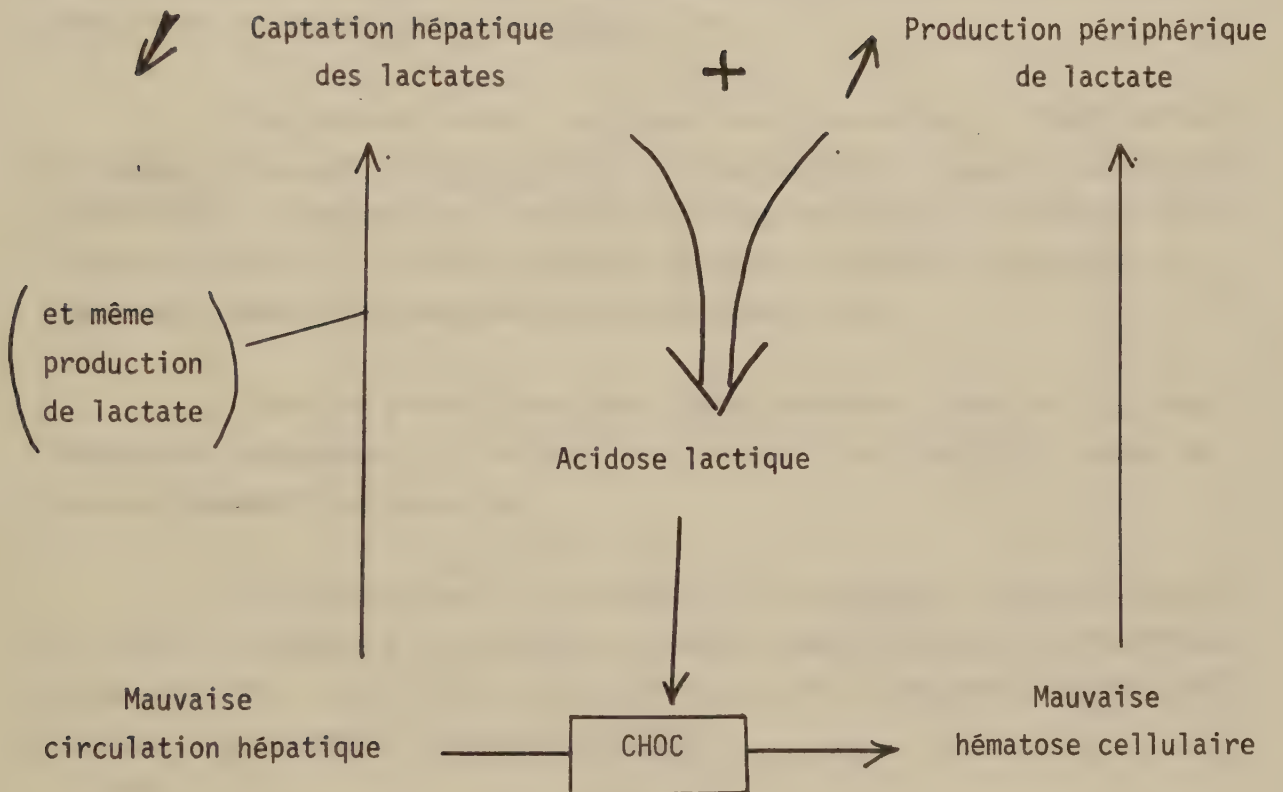
Le cas le plus fréquemment rencontré est celui du diabétique traité à la phenformine, et dont le problème sera étudié en détail dans un prochain chapitre.



SCHEMA N° 5

# PHYSIOPATHIE GENERALE DE L'ACIDOSE LACTIQUE

"CERCLE VICIEUX"





## VII - ETUDE PERSONNELLE DE 32 ACIDOSES LACTIQUES GRAVES

---

Il nous faut d'abord définir les frontières entre hyperlactatémie et acidose lactique grave, en sachant que cette limite est très progressive et de toute façon assez subjective.

De nombreux auteurs se basant sur l'évolution de leurs malades (Huckabee, Tranquada, Peretz) parlent d'hyperlactatémie jusqu'à des valeurs inférieures à 7 mMoles/l et d'acidose lactique grave pour des valeurs supérieures. D'autres à la suite d'Olivia, parlent d'acidose lactique dès que l'hyperlactatémie s'accompagne de pH inférieur à 7,37.

Dans ce travail nous nous sommes proposés d'étudier les hyperlactatémies supérieures à 7 mMoles/l qui peuvent être considérés comme des acidoses métaboliques majeures.

En se reportant aux archives de la pharmacie nous avons recherché tous les dosages d'acide lactique demandés par le service N-Réanimation de janvier 1972 à juin 1977, et nous avons étudié les observations des malades dont la lactatémie dépassait 7 mMoles/l.

Ces observations sont reportées dans les tableaux II, III, IV, V, VI et VII.



TABLEAU II - 4 cas

| NOM                    | Facteurs déclenchants ou favorisants         | Coma           | Choc | Resp.         | pH           | Trou anionique             | mmole/l AL | mmole/l AP | L/P   | TRANS. | ttt                                    | Evolution |                                                                     |
|------------------------|----------------------------------------------|----------------|------|---------------|--------------|----------------------------|------------|------------|-------|--------|----------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------|
| M...<br>6-72<br>M 19a  | Embolie graisseuse<br>AC.Réa. immédiate      | P <sub>2</sub> | +++  | Poly-<br>pnée | 7,10         | ?                          | 11,1       | 0,09       | 123   | -      | Rea.<br>AC.<br>THAM                    | Décédé    |                                                                     |
| C...<br>12-72<br>F 68a | Diabétique<br>ttt. par<br>Phenformine 100 mg | P <sub>1</sub> | +    | Kuss-<br>maül | 6,8<br>BE-22 | 37                         | 10         | 0,05       | 200   | 32     | THAM<br>+<br>bleu<br>de mé-<br>thylène | Décédé    |                                                                     |
| D...<br>3-72<br>F 28a  | Hépatite aiguë                               | P <sub>3</sub> | ++   | Poly-<br>pnée | 7,32         | 21<br>mais<br>urée<br>2,10 | 7,77       | 0,32       | 24,28 | -      | Sympto                                 | Ac rapide | Necro<br>atrophie hépatique                                         |
| J...<br>2-72<br>M 28a  | Intoxication au<br>DIQUAT                    | P <sub>5</sub> | +++  | I+VA          | ?<br>BE-14   | ?                          | 7,77       | 0,21       | 37    | -      | Soude<br>endocar<br>+<br>EEM           | Décédé    | 15 à 60 gr de Diquat<br>Dose létale - 50 mg/kg<br>= 3 gr pour 60 kg |



TABLEAU III - 3 cas

| NOM                      | Facteurs déclenchants ou favorisants                           | Coma                             | Choc | Resp.         | pH                       | mmMole/l TA | mmMole/l AL | mmMole/l AP | L/P   | TRANS     | ttt                         | EVOLUTION                                                          |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|------|---------------|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------|-----------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| R...<br>2-5-73<br>M 66a  | Lympho-sarcome<br>OAP                                          | P <sub>1</sub><br>P <sub>5</sub> | 0    | Dyspnée       | 7,40<br>RA=9<br>(BE-11)  | 36          | 7,44        | 0,45        | 16,53 | 90        |                             | Décédé                                                             |
| D...<br>27-7-73<br>F 31a | choc toxi-infectieux<br>Entérite aiguë<br>IRA                  | P <sub>3</sub>                   | ++   | Poly-pnée     | 7,34<br>RA=15<br>(BE-15) | 27          | 7,11        | 0,27        | 26,33 | 1056      | Xal?<br>EER                 | Décédé                                                             |
| M...<br>30-5-73<br>M 63a | Ethylique +++<br>Vagotomie +GEA<br>pour ulcère<br>AVC probable | P <sub>5</sub>                   | ++   | Poly-pnée +++ | 7,16<br>RA=6             | 29          | 7,33        | 0,11        | 66,63 | pas faite | Alcalin<br>Isup.<br>glucog. | Décédé<br><br>Intervention le 15 mai suite simple jusqu'au 30 Coma |

TABLEAU IV - 3 cas

| NOM                      | Facteurs déclenchants ou favorisants                   | Coma                                                           | Choc             | Resp.     | GDS non fait | 43 | 8,33 | 0,23 | 36,21 | 6000? | Xylo                            | Sortie Guéri   |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|-----------|--------------|----|------|------|-------|-------|---------------------------------|----------------|
| B...<br>28-6-74<br>M 65a | Ethylique +++<br>I Cardiaque<br>T.V.                   | P <sub>1</sub>                                                 | +                | Dyspnée   |              |    |      |      |       |       |                                 |                |
| G...<br>3-4-74<br>F 64a  | Diabétique<br>Coma hyper Osm                           | P <sub>5</sub> R <sub>2</sub> D <sub>2</sub>                   | +++              | Poly-pnée | 7,09         | 50 | 7,33 | 1,08 | 6,78  | ?     | Insuline<br>THAM<br>SG<br>2,5 % | Décédé         |
| M...<br>8-74<br>M 65a    | Ethylique +++<br>Noyade +<br>hypothermie<br>Oxy1 = 30° | P <sub>5</sub> R <sub>3</sub><br>D <sub>3</sub> V <sub>1</sub> | AC<br>Rea rapide | Resp.     | ?            | 29 | 10   |      |       |       | REA<br>MCE+I+<br>VA             | Décédé 7e jour |



| NOM                    | Facteurs déclenchants ou favorisants                                                                               | COMA                          | CHOC  | RESP.        | pH           | Trou anionique     | mmMole/l AL | mmMole/l AP | L/P   | TRAM         | ttt                                | Evolution                                                            |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------|--------------|--------------|--------------------|-------------|-------------|-------|--------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| O...<br>28-1<br>M      | Inf. myocardi.<br>A. card                                                                                          | P <sub>R</sub>                | AC    | I+VA         | 7,22         | urée<br>27<br>0,38 | 8,88        | 0,28        | 31,7  | 228          | Rea<br>habit.                      | THAM MCE isnprel - CHOC Elct.<br>coeur eff. Nouvel arrêt             |
| F...<br>29-1<br>F 29a  | choc septique<br>après interruption<br>de grossesse                                                                | Tardif                        | +++   | I+VA         | 7,37         | hypoc              | 7,77        | 0,16        | 48,56 | 246          | EER<br>VA<br>Ant.                  | Décédée<br><br>Pneumopathie                                          |
| K...<br>7-12<br>M 30a  | I Resp aigue<br>post. op.<br>Pancréatite<br>AC                                                                     | P <sub>2</sub>                | TA=12 | I+VA         | 7,33         | 49                 | 7,66        | 0,011       | 696   |              | Deshy-<br>drat.<br>AB<br>REA<br>AC | Sortie                                                               |
| D...<br>12-75<br>F 45a | Antécéd. Ethyli.<br>ACR                                                                                            | P <sub>5</sub>                |       | I. VA        | 7,60<br>THAM |                    | 8,22        | 0,06        | 137   | 80           | THAM<br>+++<br>NC                  | Décédée                                                              |
| O...<br>12-75<br>M 70a | Decompensation<br>acido cetosique<br>d'un Ab par pneu-<br>mopathie+Infection<br>pulm.+Ischemie<br>aigue du Minf. D |                               |       | VA           | 7,45         |                    | 13,8        | 0,49        | 28,16 |              |                                    | Décédé<br><br>Evolution vers les<br>CNS infect. pulm.<br>et urinaire |
| R...<br>4-7<br>M 63a   | Complication post<br>opératoire-choc                                                                               | agita-<br>tion<br>+++         | TA=5  | Dys-<br>pnée | 7,24         | 33                 | 9,77        | 0,22        | 44,40 | 700          | THAM                               | Décédé                                                               |
| M...<br>2-75<br>M 59a  | Hypoxemie<br>refractaire                                                                                           | P <sub>4</sub> R <sub>1</sub> | TA=14 | I-VA         | 7,38         |                    | 9,11        | 0,36        | 25,3  |              | VA +<br>PEEP                       | Décédé                                                               |
| C...<br>1-75<br>M 49a  | Hépatite                                                                                                           | P <sub>5</sub> R <sub>3</sub> | TA=7  | I-VA         | 6,36         | 31                 | 10          | 0,17        | 58,8  | 1200<br>1100 | attente<br>Coma M                  | Décédé<br><br>par AC                                                 |



| NOM                      | Facteurs déclenchants ou favorisants | COMA                                         | CHOC | Resp.   | pH   | Trou anionique     | mMole/l<br>AL<br>AP | L/P  | TRAM         | ttt                             | Evolution |
|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|------|---------|------|--------------------|---------------------|------|--------------|---------------------------------|-----------|
| G...<br>12-75<br>F 65a   | Hépatite                             | P <sub>5</sub> R <sub>3</sub> D <sub>4</sub> |      | I-VA    | 7,21 | 43<br>urée<br>1,14 | 10,3                |      | 2360<br>2800 | CX                              | Décédée   |
| T...<br>17-8-75<br>F 72a | Diabétique<br>+<br>Phenformine       | P <sub>1</sub>                               | 12   | Dyspnée | 7,12 | 56<br>urée<br>1,50 | 11                  | 29,7 | 112          | Alcalin<br>EER<br>(urée<br>4 h) | Décédée   |

TABEAU VI - 9 cas

|                         |                                               |                                                                                                                                  |     |               |                |    |        |      |       |      |                              |                                                                                                      |
|-------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|----------------|----|--------|------|-------|------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M...<br>1-1-76<br>F 27a | Hépatite                                      | P <sub>5</sub> R <sub>1</sub> D <sub>1</sub><br>V <sub>1</sub><br>P <sub>5</sub> R <sub>3</sub> D <sub>3</sub><br>V <sub>1</sub> | ++  | Poly-<br>pnée | 7,34           |    | 15,5   | 0,06 | 258,3 | 2655 | EER<br>(arrêt<br>chute TA)   | Décédée<br>31-1-76                                                                                   |
| B...<br>4-2-76<br>F     | Bronchopneumopathie                           | P <sub>2</sub> R <sub>1</sub> D <sub>1</sub><br>V <sub>1</sub>                                                                   | +   | Dysp-<br>née  | 7,11<br>RA=5   | 35 | 17,5   | 0,38 | 46    |      | EER<br>de 17h                | Sortie 1e<br>10-2<br>hypo T°=33<br>petite IR avec ur=0,89                                            |
| S...<br>20-4<br>F 45a   | Septicémie à streptocoques hémoly. AC-Rea     | P <sub>5</sub>                                                                                                                   | ++  | Cyano-<br>se  | 7,25<br>RA=7,9 | 34 | 11     | 0,40 | 27,5  | 5400 | ttt du<br>choc et<br>AC      | Décédée 1e<br>20<br>Necro : Sept. Str.<br>hémolyt. avec nécrose<br>hémorr. bilat. des<br>surrénales. |
| L...<br>17-5<br>F       | (Arterite ATCD)<br>Douleurs abdomi.           | P <sub>2</sub> R <sub>1</sub> D <sub>1</sub><br>V <sub>1</sub>                                                                   | 0   | Polyp-<br>née | 6,90           | 46 | 11     | 0,23 | 47,8  | 20   | EER<br>32 h                  | Sortie 1e<br>21-5                                                                                    |
| C...<br>30-5<br>M 29a   | TS à l'hépalidine mal convulsif               | P <sub>5</sub> R <sub>3</sub> D <sub>4</sub><br>V <sub>1</sub>                                                                   | +   | D.R.          | 6,65           | 48 | 9,1mEq | 0,26 | 35    |      | Alcalin<br>Intrib.<br>lavage | Sortie 1e<br>3-6                                                                                     |
| D...<br>19-7<br>M 18a   | CHOC septique après peritonite append. AL 7/8 |                                                                                                                                  | +++ | D.R.          | 7,28           | 25 | 9,77   | 0,28 | 34,9  | 130  |                              | Décédé 1e<br>10-8                                                                                    |



| NOM                     | Facteurs déclenchants ou favorisants                    | Coma                                                           | Choc | Resp.         | pH            | trou anionique mEq | AL mmMole/l | mmMole/l AP | L/P   | TRANS. | ttt                             | Evolution                                                                                 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------|---------------|---------------|--------------------|-------------|-------------|-------|--------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| F...<br>30/12<br>M 40a  | Coma x ?<br>Très probablement<br>intox éthylique<br>+++ | P <sub>4</sub> R <sub>2</sub><br>D <sub>2</sub> V <sub>1</sub> | 0    |               | 7,32          |                    | 8,44        | 0,28        | 30,14 |        |                                 | Sortie 31/12<br>Acidose corrigée spontanément avant qu'une<br>explication est été fournie |
| S...<br>10/9<br>M 27a   | Hodgkin en<br>aplasie<br>choc septique (?)              | P <sub>1</sub><br>P <sub>5</sub>                               | +++  | Poly-<br>pnée | 7,38<br>BE=10 | 32<br>urée<br>1,12 | 7,2         | 0,25        | 28,8  |        | Alca-<br>lins<br>O <sub>2</sub> | Décédé<br>le 10/9<br>Alcalin avant mesure<br>du pH                                        |
| B...<br>1/5/76<br>M 62a | Hépatite grave                                          | P <sub>5</sub> R <sub>3</sub> D <sub>4</sub><br>V <sub>1</sub> |      |               | 7,39          | 26                 | 7,55        | 0,10        | 75,5  | 3000   | Circu-<br>lation<br>x<br>EER    | Décédé                                                                                    |

TABEAU VII - 3 cas

|                       |                                          |                                  |    |               |                               |    |      |      |       |     |                                       |                                                      |
|-----------------------|------------------------------------------|----------------------------------|----|---------------|-------------------------------|----|------|------|-------|-----|---------------------------------------|------------------------------------------------------|
| B...<br>1/77<br>F 56a | diabétique +<br>phenformine              | P <sub>2</sub><br>P <sub>5</sub> | +  | Poly-<br>pnée | 6,90                          | 42 | 19,7 | 1,28 | 140,7 |     | Alca-<br>lins<br>EER                  | Guérison de l'AL<br>Décédé complications pulmonaires |
| M...<br>1/77<br>M 49a | intoxication poly.<br>hypoxie par hypoT° | P <sub>3</sub>                   | ++ | D.R.          | 7,59<br>après<br>alcal<br>+++ | 17 | 7,8  | 0,07 | 111,4 | 300 | Alca-<br>lin<br>+++<br>choc<br>rechau | Guérison                                             |
| C...<br>6/77<br>F 49a | Diabétique +<br>Phenformine              | P <sub>5</sub>                   | ++ | Dyspnée       | 6,75                          | 40 | 11,1 | 0,32 | 35    |     | alca-<br>lins<br>Ins.SG<br>EER        | Guérison                                             |



Nous présentons donc 32 observations d'acidose lactique grave.

Notre série comporte 18 hommes de 18 à 70 ans, et 14 femmes de 28 à 72 ans.

La mortalité globale est de 75 % avec 8 survies sur 32.

Nous pouvons répartir ces observations suivant le facteur étiologique déclanchant l'acidose lactique en :

- 15 tableaux avec hypoxie
- 5 hépatites
- 3 intoxications
- 8 diabétiques
- 1 idiopathique.

Parmi les 15 tableaux d'hypoxie cellulaire, nous retrouvons 5 chocs septiques, 2 défaillances cardiaques, 1 embolie graisseuse, 1 infarctus du myocarde, 1 hypoxémie refractaire, 2 chocs post-opératoires, 1 noyade + hypothermie, 1 hypothermie majeure avec intoxication médicamenteuse, 1 arrêt cardio-respiratoire avec réanimation immédiate.

3 malades ont survécus à leur acidose lactique grave, celle-ci correspondait toujours à un état d'hypoxie majeure, mais rapidement corrigé (1 défaillance cardiaque par tachycardie ventriculaire rapidement réduite, un choc post-opératoire rapidement corrigé, une hypothermie à 24,5° C ramenée à la normale).

Les 5 hépatites sont toutes décédées avec un tableau de cytolysse majeure.

Parmi les 3 intoxications nous trouvons :

1 intoxication au diquat - décédée - et 2 guérisons, avec une acidose lactique par hépalidine sans doute par augmentation de la production musculaire de lactate, due à l'action convulsivante du produit, et une acidose lactique, par intoxication éthylique aiguë.



Chez nos huit malades diabétiques la phenformine a été mise en cause 6 fois avec 3 guérisons. 1 malade a présenté un coma hyperosmolaire inaugural. L'autre une décompensation acido-cétosique avec ischémie aiguë d'un membre inférieur et infection pulmonaire.

Le dernier cas peut, peut-être, être classé dans le groupe des acidoses lactiques dites idiopathiques, et la théorie de Perret, pourrait expliquer l'apparition de cette augmentation de lactate, chez cet éthylique chronique, au fonction hépatique très déficiente, qui a présenté un accident vasculaire cérébral pouvant entraîner une hyperventilation primitive...

Dans notre expérience il est très difficile d'attribuer une valeur quelconque au rapport L/P qui ne semble pas avoir d'indication pronostique...



## VIII - LES ACIDOSES LACTIQUES GRAVES A LA PHENFORMINE

---

### 1 - Introduction

L'histoire des biguanides débute en 1918 avec la découverte par Watanabe, de l'action hypoglycémique chez le rat de la guanidine, mais ses dérivés sont beaucoup trop toxiques pour avoir une application thérapeutique.

L'utilisation des di-guanides dans le traitement du diabète fut retardé après l'emploi de la syntalline qui fut suivi d'accidents graves liés à sa toxicité hépatique.

Puis en 1956 l'arrivée sur le marché du

- Dimethyl-biguanide (Metformine ou glucophage<sup>R</sup>)
- Phenyl-ethyl-biguanide (Phenformine ou Insoral<sup>R</sup>)

valut à ce groupe de médicaments, un grand essort jusqu'en 1959 où des auteurs anglais Walker et Linton, rapportaient deux cas d'acidose sans hyperglycémie ni acétonurie, survenant chez des diabétiques traités à la phenformine. La nature lactique de l'acidose fut d'emblée supposée puis confirmée par de nombreux auteurs avec la publication de nombreux cas semblables, puisqu'à une table ronde, à Paris, sur les biguanides en 1975, on relevait 166 cas d'acidose lactique sous phenformine.

Mais ce n'est que récemment, grâce aux dosages de phenforminémie que la preuve directe de ce rôle a pu être obtenue.







Sa dégradation est essentiellement hépatique par hydroxylation et glycoconjugaison.

Elimination : - Rénale à 75 %  
- Fécale à 25 %

Sa demie-vie biologique est de 3 à 5 heures.

Posologie : 50 à 200 mg/j. Se baser sur la tolérance digestive.

#### c - Toxicité

Essentiellement digestive avec goût métallique dans la bouche, anorexie, vomissements, crampes, surtout si les doses sont supérieures à 200 mg/j (apathie, pertes de poids).

#### d - Mécanisme d'action

Alors que les sulfamides hypoglycémiants agissent en stimulant la libération de l'insuline préalablement stockée dans les cellules  $\beta$  des ilots de Langerhans du pancréas les biguanides ne nécessitent pas la présence du pancréas mais ont une activité "potentialisatrice" de l'activité de l'insuline (endogène ou exogène) et chez les malades traités, on observe plutôt une diminution du taux d'insuline plasmatique.

Le mécanisme d'action des biguanides se situeraient à plusieurs niveaux :

##### d1 - Action sur l'absorption intestinale des glucides.

En diminuant la production d'ATP nécessaire au fonctionnement de la cellule intestinale, les biguanides diminuent l'absorption du glucose et du galactose dont le mécanisme normale nécessite de l'énergie. Ceci a pour conséquence une inhibition non spécifique des phénomènes d'absorption actifs (avec diminution parallèle de l'absorption des acides aminés), par contre aucune action sur les monosaccharides comme le fructose dont l'absorption est passive.



d2 - Action cellulaire sur l'utilisation périphérique du glucose.

- Ils favorisent la captation et l'utilisation cellulaire du glucose par augmentation de la sensibilité de la membrane cellulaire à l'insuline et diminution de l'utilisation des ac. gras libres.

- Ils favorisent la glycolyse anaérobie, donc une augmentation du pyruvate et du lactate (Acidose lactique potentielle).

- Ils inhibent la néoglucogénèse en s'opposant :  
. à la transformation de l'oxalo-acétate en pyruvate  
. aux réactions de transamination.

Ce blocage de la néoglucogénèse est attesté par une forte augmentation de l'alanine plasmatique (principal acide aminé glucoformateur) et du glycerol (autre substrat glucogénique) alors que les ac. gras libres ne sont que modérément élevés, malgré l'insulinémie basse et l'augmentation des taux de glucagon et de cortisol plasmatique qui habituellement induisent une néoglucogénèse.

Le blocage de la néoglucogénèse a également été démontré expérimentalement par Assan (5), chez le rat traité à la phenformine, par utilisation de traceurs métaboliques. Cette inhibition de la néoglucogénèse est réversible : sur foie de rat perfusé, elle disparaît quand on retire la biguanide du milieu (Cook-31).

d3 - Activités accessoires.

- Effet anorexigène

- Une diminution de la lipogénèse, avec normalisation du turnover des acides gras libres et de la clérance aux triglycérides, dont ils tendent à normaliser les taux sanguins.

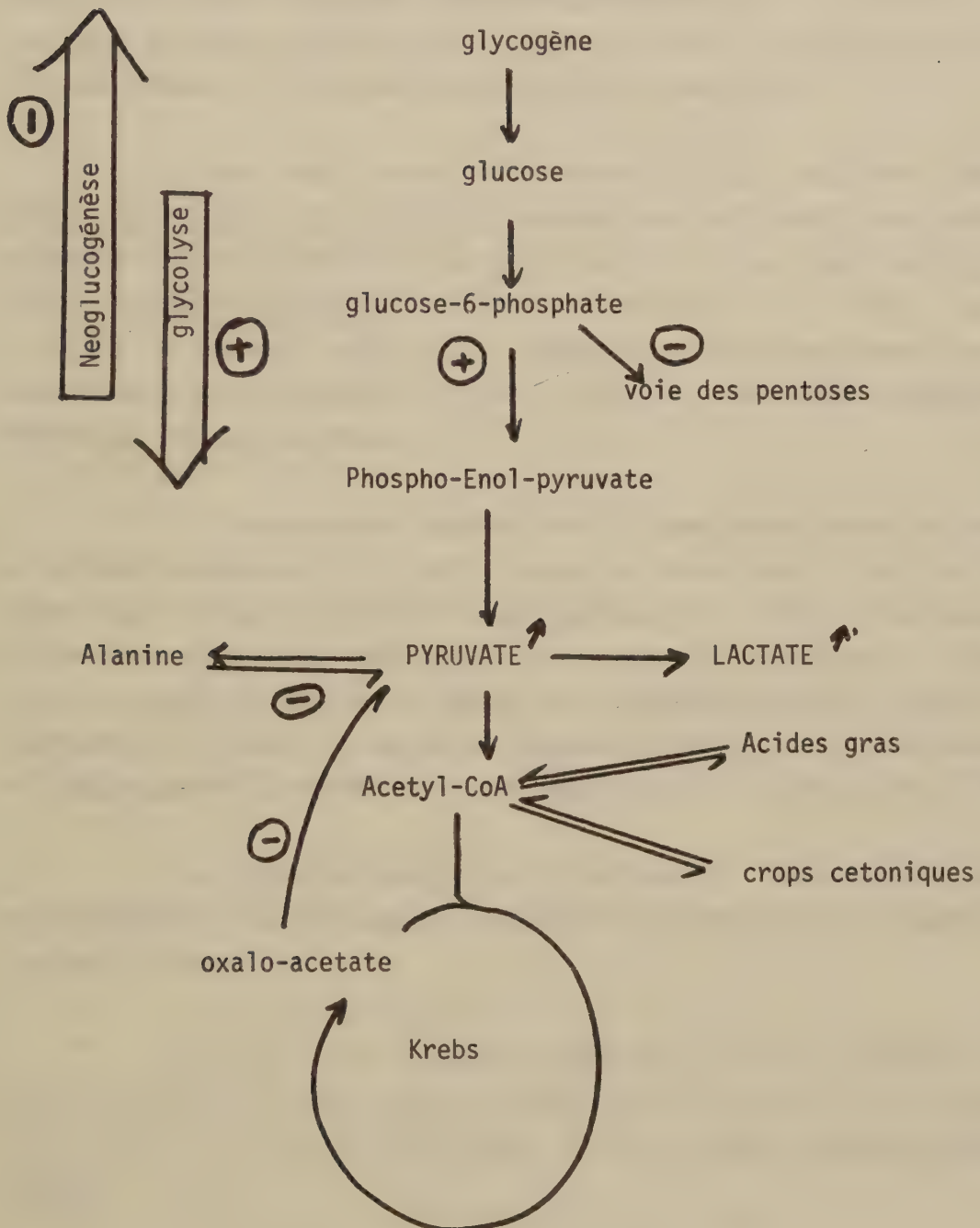
- Action sur la coagulation

. augmentation du temps de thrombine et stimulation de la fibrinolyse  
. baisse du taux de fibrinogène allant jusqu'à 40 %.



SCHEMA N° 6

ACTION DES BIGUANIDES





### 3 - Physiopathologie de l'acide lactique sous phenformine

La place des biguanides dans l'acide lactique avait été soupçonnée depuis très longtemps (Tranquada, Huckabee), et les nombreux cas d'acidose lactique publiée chez des sujets prenant des biguanides, ont incité des auteurs à faire des recherches expérimentales.

Comme nous l'avons vu l'acidose lactique peut être liée à un défaut d'élimination des lactates, non pas tant par insuffisance rénale, puisqu'on a vu que l'élimination rénale du lactate est quasi nulle, que par insuffisance hépatique. Celle-ci peut être due à une anoxie, une atteinte virale ou toxique, ou par lésion hépatique biochimique comme dans l'intoxication aiguë alcoolique, ou par la prise de phenformine, entraînant un blocage de la néoglucogénèse.

La phenformine augmente donc l'hyperlactacidémie par blocage de la néoglucogénèse, elle l'élève encore en accroissant l'utilisation périphérique du glucose. Mais elle peut également la faciliter en produisant des troubles digestifs importants : avec nausées, vomissements, diarrhées, qui vont conduire le sujet au jeûne, avec augmentation de la glycolyse, diminution de l'insulino-sécrétion, augmentation du catabolisme protidique et lipidique, et formation accrue de pyruvate et de lactate par le foie.

La lipolyse induite par la baisse de l'insulinémie provoque une cetogénèse avec blocage de la pyruvate deshydrogénase et accumulation d'acide lactique.

En fait, chez le sujet diabétique, sans tare associée, traité par la phenformine, comme dans les études expérimentales faites chez des rats sains traités par la phenformine (Assan), l'hyperlactatémie reste très modérée.



Il en est tout à fait autrement du cas d'insuffisance rénale, que celle-ci soit organique ou fonctionnelle, car comme nous l'avons vu précédemment l'élimination de la phenformine, dégradée par le foie est essentiellement rénale (75 %) et on va aboutir à une accumulation de la drogue avec augmentation progressive de la lactatémie.

Un tableau clinique métabolique et hormonal strictement identique à celui de l'acidose lactique humaine a pu être reproduit chez le rat (6), insuffisant rénal, traité par la phenformine et l'accumulation de phenformine dans le plasma et le foie a été démontrée chez des animaux, ce qui donne toute leur valeur aux hyperphenforminémies mesurées chez des sujets en acidose lactique, par certains auteurs (5).

Le nombre des complications par acidose lactique chez le diabétique traité par phenformine est relativement faible par rapport au nombre important de sujets traités avec ce produit, ce n'est donc pas la phenformine SEULE qui doit être mise en cause, mais voici confirmé la notion

"d'acidose lactique potentielle" chez un tel sujet.

L'acidose lactique une fois établie est encore une complication gravissime de cette drogue, aussi les contre-indications formelles de sa prescription doivent-elles être bien connues afin d'éviter son déclenchement.

- L'insuffisance rénale, risque d'entraîner un surdosage en phenformine par diminution de son élimination.

- L'insuffisance hépatique de tout ordre,

- . imprégnation alcoolique
- . toxique
- . virale
- . de certaine affection congénitale

par diminution de l'utilisation des lactates.



- L'insuffisance cardiaque même compensée, par le risque d'hypoxie tissulaire.

- L'anesthésie générale: risque d'hypoxie, de complications post-opératoires....

Mais il est bien évident que certains facteurs imprévisibles considérés comme facteurs déclenchants par le biais d'une hypoxie par exemple, ou d'une insuffisance rénale fonctionnelle font du sujet diabétique sous biguanides un malade à "haut risque".

#### 4 - Tableau clinique et biologique.

Une bonne connaissance du tableau clinique et biologique de l'acidose lactique va permettre de faire un diagnostic précoce et de mettre rapidement en route le traitement, condition "sine qua non" de sa réussite.

##### a - Les Prodromes

- Ne sont pas toujours présents
- Asthénie, crampes musculaires,
- Nausées, vomissements, intolérance digestive traduisant typiquement un surdosage en phenformine
- Douleurs abdominales ou thoraciques (atypiques) et pouvant en imposer pour un infarctus du myocarde ou un ventre chirurgical.

La constatation de ces signes doit impérativement conduire à un arrêt des biguanides et à un dosage d'acide lactique et de phenformine quand il est possible.

##### b - Le tableau clinique

Est celui de toute Acidose en général. Toutefois, le début est souvent très brutal et ce n'est qu'en quelques heures, sans cause



visible que l'état du malade se transforme et s'aggrave dangereusement.

. La Conscience est pratiquement toujours atteinte. Le plus souvent il s'agit d'un coma, sans signe neurologique déficitaire ou irritatif. Curtes et coll. (32) rapporte une observation avec une simple obnubilation.

. Respiration : Classiquement c'est la dyspnée de Küssmaul, ce peut être une hyperpnée, une polypnée. On ne note pas d'odeur acétonique de l'haleine.

. Cardio-vasculaire : Le pouls est rapide, alors qu'au début la TA peut être normale. On assiste vite à l'installation d'un tableau de choc, auquel va s'associer oligurie puis anurie.

. L'hypothermie est fréquente avec une température souvent inférieure à 36° C.

. Absence fréquente de signes de déshydratation expliquée sans doute par la survenue rapide de l'Anurie. Cette absence est un signe important du diagnostic pour certains auteurs (Assan - 3). Une déshydratation marquée a pourtant été parfois observée, comme dans une observation de Lagrut (72).

#### c - Le tableau biologique

Chez ce diabétique :

. La glycémie est : soit basse  
soit normale.  
soit parfois un peu élevée, mais n'atteint jamais les taux qu'on s'attend à trouver en face d'un coma acido-cétosique.

. La glycosurie est modérée, souvent nulle.

. La cétonurie, décelée avec l'Acetest est souvent faiblement positive (en fait il existe souvent une cétonurie beaucoup plus importante mais l'Acetest ne décèle que l'aceto-acetate alors que l'augmentation au cours



d'acidose lactique porte surtout sur les hydroxy-butyrate).

- . Le pH est souvent très bas, inférieur à 7.
- . La réserve alcaline est effondrée au-dessous de 10 mEq.
- . La pCO<sub>2</sub> est abaissée, traduisant l'hyperventilation.
- . Les "bases excess" sont très négatives.
- . L'ionogramme sanguin donne des renseignements importants :

- Natremie peu modifiée.

- La Kaliémie est peu élevée mais traduit en fait une déplétion potassique, par sortie du potassium de la cellule.

- Le chlore est abaissé.

Un élément important de l'orientation du diagnostic va être donné par le calcul du Trou Anionique normalement égal à 17 mEq. Une augmentation importante en dehors de l'acido-cétose, de l'insuffisance rénale, d'une infection ou d'un problème vasculaire (74) doit faire suspecter fortement l'acidose lactique.

Le Trou anionique se calcule par la formule suivante :

$$(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}^-) = 17 \text{ mEq}$$

En fait l'élément le plus important du bilan biologique est représenté par les dosages sanguins.

- . D'acide lactique et pyruvique

Nous rappelons :



taux normaux d'acide lactique 1 à 1,7 mMole/l.

hyperlactatémie si  $1,7 \text{ mMole} \leq \text{AL} < 7 \text{ mMoles/l}$

Acidose lactique si  $\text{AL} > 7 \text{ mMoles/l}$

. Si le bilan biologique était approfondi , on trouverait (18) :

- une considérable augmentation des autres substrats gluciformateur, avec élévation de l'alanine et du glycerol plasmatique (5) ;
- une augmentation du glucagon et du cortisol plasmatique (5) ;
- une Insulinémie normale ou basse ;
- une augmentation des acides gras libres et des amino-acides cetogènes.

#### d - Le diagnostic différentiel

Le diagnostic de coma par acidose lactique chez le diabétique traité à la phenformine est aisé, à condition d'y penser.

. L'absence de signes de localisation fait écarter les comas de cause vasculaire.

. La glycémie peu élevée fait écarter le coma acido-cetotique.

. Le taux de l'urée pratiquement normal élimine l'acidose rénale.

#### 5 - Le traitement de l'acidose lactique du diabétique sous biguanides.

Il va comporter trois points essentiels :

- un traitement de l'acidose métabolique
- un traitement d'élimination du lactate
- un traitement étiologique



## a2 - Insuline-glucose.

De nombreux auteurs montrent que l'acido-cetose contribue souvent à la gravité de l'acidose métabolique dans l'acidose lactique, bien que la réaction semi-quantitative à l'Acetest soit souvent nulle ou modérée (1 croix). Cette cetose est toujours plus importante car l'acetest ne décèle que l'aceto-acetate, alors qu'en cas d'acidose lactique, se sont surtout les hydroxybutyrates qui sont élevés, comme l'atteste leur dosage spécifique.

Alberti (1) souligne que l'insuline stimule la glycolyse et inhibe la neoglucogénèse, le lactate pouvant ainsi s'accumuler plus qu'il ne s'élimine. Il semble cependant que l'utilisation d'Insuline-glucose, soit justifiée chez le diabétique, comme le propose Dembo (37), car elle relance la clérance du lactate en activant la pyruvate-deshydrogenase, et tend à rétablir un métabolisme intra-cellulaire normal.

## b - Traitement d'élimination du lactate

Tranquada et coll. (138) expliquent que le problème majeur dans l'acidose lactique est une inaptitude du  $\text{NADH}_2$  à repasser sous sa forme oxydée : NAD. Ils proposent donc l'administration d'un agent oxydant du  $\text{NADH}_2$  : le BLEU de METHYLENE (B.M.).



Le NAD oxydé peut alors transformer le lactate en pyruvate. Quelques effets sont observés de 2 à 14 h après une dose de 1 à 5 mg/kg.

Huckabee et coll. (59) font des essais expérimentaux chez les animaux dont l'acidose lactique provoquée par stimulation électrique est prévenue par l'administration de bleu de Méthylène.

L'application clinique est en fait peu satisfaisante. Perret et coll. (108) n'obtiennent aucun résultat chez des patients en acidose lactique "spontanée" ; Field et coll. obtiennent une petite réduction du



lactate sanguin chez des leucémiques (50) ; Tranquada note une baisse significative chez 4 patients. Cependant il faut remarquer que l'action du bleu de Méthylène est trop faible et souvent trop tardive pour éviter le dénouement fatal chez ses patients.

Dans son article tout récent, Alberti (1) laisse entrevoir des espoirs beaucoup plus grands, avec un nouveau produit :

Le Dichloroacétate : c'est un agent qui active de façon spécifique la pyruvaté-deshydrogenase. Il a un effet hypoglycémique faible, et provoque une décroissance rapide des lactates sanguins, chez l'homme et les animaux, normaux et diabétiques. Il fait actuellement l'objet d'études sur le rat et sur le chien, où il semble prévenir et renverser l'acidose lactique à la phenformine. Pour l'instant, ce produit n'est pas commercialisé.

Certains auteurs (102) ont montré que le lactate est dialysable, et peut être extrait par dialyse. Cependant de nombreuses solutions comprennent 40 mEq/l de lactate, il faut donc modifier les bains habituels de dialyse et il semble logique de remplacer le lactate par de l'acétate.

Malheureusement, le taux de lactate élevé est moins une cause, qu'un signe du trouble existant, et tous les efforts qui sont faits pour éliminer seul, ce métabolite, vont dans une mauvaise direction.

### c - Le traitement étiologique

Le résultat de la thérapeutique ne peut être que médiocre, tant que la source même de l'acidose lactique ne sera traitée.

C'est ainsi que Hopkins et coll. (62 b) ont mis en évidence une amélioration rapide d'une acidose lactique par hypoxie tissulaire par le traitement avec succès du choc.

Takaori et Safar montrent la correction d'une acidose lactique par anémie importante, par la correction de celle-ci.



Frield et coll. (50) montrent la correction de l'acidose lactique d'un processus leucémique après chimiothérapie.

Ici la correction de l'acidose lactique du diabétique sous phenformine, doit passer par l'élimination de cette drogue, qui nous l'avons vu est essentiellement urinaire.

Certains auteurs proposent alors l'utilisation de diurétiques à forte dose pour augmenter la clérance à la phenformine. Cependant les malades présentant une acidose lactique sont le plus souvent des malades choqués et anuriques.

Les méthodes d'épuration extra-rénale représentent alors le seul moyen d'épuration de la phenformine qui doit être dialysable.

Cette épuration extra-rénale, par dialyse péritonéale ou rein artificiel, va agir à tous les niveaux du traitement :

- . Elle permet l'alcalinisation massive et prolongée par voie veineuse, en empêchant l'hyperhydratation et la surcharge en sodium.

- . Elle permet elle-même une alcalinisation par présence d'acétate.

- . Elle permet d'éliminer les lactates, dialysables, et ceux-ci peuvent être mesurés dans les dialysats (22).

- . Et enfin elle permet l'élimination de la phenformine, souvent impossible chez ces malades anuriques.

Bourdais (22) dans une étude sur trois malades publie les clérances à l'acide lactique obtenues par différents systèmes d'épuration extra-rénale.



Il calcule la clérance de l'acide lactique par la formule suivante :

$$C_{AL} = ds \frac{L_A - L_V}{L_A}$$

où

- $C_{AL}$  = clérance de l'acide lactique
- $ds$  = débit sanguin
- $L_A$  = lactatémie de la ligne artérielle pour le rein artificiel  
= lactatémie du malade dans la dialyse péritonéale
- $L_V$  = lactatémie de la ligne veineuse pour le rein  
= lactatémie du dialysat dans la dialyse.

et obtient

- Pour le TWIN COIL (bobine UF 145) une  $C_{AL}$  = 110 ml/mn
- Pour le rein à plaques de Kiil une  $C_{AL}$  = 75 ml/mn
- Pour la dialyse péritonéale une  $C_{AL}$  = 14 ml/mn.

Nous voyons que l'épuration des lactates est beaucoup plus rapide par rein artificiel que par dialyse péritonéale ; mais la mise en route du rein artificiel est parfois très hasardeuse chez des malades à l'équilibre hémodynamique précaire, et le débit du sang dialysé peut entraîner une hypotension sévère. Chez certains malades la dialyse péritonéale est probablement plus facile à mettre en route, et plus prudente.

A l'aide de 42 cas de la littérature et de 6 cas personnels, nous étudions les résultats de cette thérapeutique.



| AUTEURS         | Age Sexe | ttt               | Diabet. | pH   | LACT. | Tr. An. | glycémie | F. associés ou favorisants   | Traitement de l'Acidose | Evolution                                                            |
|-----------------|----------|-------------------|---------|------|-------|---------|----------|------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| ASSAN - 1971    | F 84     | Phenf. 100 mg/j   |         | 6,98 | 25    | -       | -        | Etat septique                | BICAR IO+SG             | Décédée petite amélioration L 7 mEq                                  |
| REF. 4          | F 65     | Phenf. 150 -      |         | 6,90 | 16    | -       | 1,35     | Insuff. hépatique            | BICAR IO SG             | Décédée petite amélioration                                          |
|                 | F 56     | Phenf. 100 -      |         | 6,90 | 17    | -       | -        | Petite l. rénale connue      | BICAR IO SG             | Décédée                                                              |
|                 | F 65     | Phenf. 150 -      |         | -    | 7     | -       | -        | l. rénale pré-existante      | BICAR IO BM SG          | Décédée                                                              |
| AZERAD - 1969   | F 75     | Phenf. (100mg/j)  |         | 7,10 | 31    | 31      | 1,60     | Ke du pancrass               | THAM                    | Décédée                                                              |
|                 |          |                   |         |      |       |         |          | pyelonephritique             |                         |                                                                      |
| REF. 8          | F 72     | Phenf. (150mg/j)  |         | 7,04 | 43    | 47      | 0,44     | Cirrhose en décompense.      | Bicarbonate             | Décédée                                                              |
|                 | F 72     | Phen. (x)         |         | 6,95 | 17    | 40      | 1,28     | Pyelonephrite                | THAM BM BICAR           | Décédée                                                              |
|                 | H 65     | Phen. (100 mg)    |         | 6,65 | 26    | 31      | 0,70     | Cirrhose décompensée         | THAM BICAR              | Décédée                                                              |
|                 | F 72     | Phen. (100 mg)    |         | 7,09 | 17,6  | 19      | 1,28     | Insuff. Card.                | THAM BICAR              | Décédée                                                              |
|                 | F 71     | Phen. (150 mg/j)  |         | 7    | -     | 31      | 1,55     | H.V.G.                       | THAM BICAR              | Décédée                                                              |
| BISMUTH - 1976  | H 38     | Met. TS. barbi.   |         | 6,71 | 39    | -       | -        | Ethylique chronique          | BICAR                   | Décédée                                                              |
| REF. 18         |          |                   |         |      |       |         |          |                              | DP 40 H                 |                                                                      |
| BOURDAIS - 1973 | H 58     | Ph 100 mg MET     |         | 6,89 | 11,5  | -       | -        | l. rénale majeure            | BICAR                   | Guéri                                                                |
|                 | F 41     | intox. volontaire |         | 6,90 | 13,7  | -       | 0,30     | -                            | BICAR SG                | Décédée                                                              |
|                 |          | Ph 2 gr           |         |      |       |         |          |                              |                         |                                                                      |
| REF. 21         | F 65     | Ph 100 mg         |         | 7,20 | 15,2  | -       | -        | l. rénale artérielle M. Inf. | BICAR BM                | Guérie 4H aggrav. 7H 24 H                                            |
| CONLAY - 1976   | H 86     | Phenf. (x)        |         | 6,88 | 15,8  | 40      | 2,20     | -                            | BICAR                   | Décédé                                                               |
|                 | F 49     | Phenf.            |         | 6,88 | 24,5  | 35      | 2,3      | -                            | BICAR                   | Guérie                                                               |
|                 |          |                   |         |      |       |         |          |                              |                         | malade non choquée conservant une diurèse TA 10                      |
| REF. 29         | F 63     | Phenf. 100        |         | 6,75 | 9     | 50      | 1,3      | -                            | BICAR (peu car OAP)     | Décédée                                                              |
|                 | H 78     | Phenf. 100        |         | 6,70 | 30    | 33      | 0,8      | -                            | BICAR                   | Guéri                                                                |
|                 |          |                   |         |      |       |         |          |                              |                         | bonne diurèse TA 9                                                   |
| CURTES - 1972   | H 46     | Ph. (80 mg/j)     |         | 6,73 | 9,9   | 25      | 2,25     | Ethylisme                    | THAM B.M.               | Guéri                                                                |
| REF. 32         |          |                   |         |      |       |         |          |                              | BICA                    | la D.P. n'est pas pratiquée qu'après G. biol. pour hyper-hydratation |
| DEROT - 1965    | -        | Phenf. (x)        |         | -    | 10    | 25      | 0,30     | -                            | BICAR THAM              | Décédé                                                               |
|                 | -        | Phenf. (x)        |         | -    | 18    | 26      | 0,30     | -                            | BICAR THAM              | Décédé                                                               |
| REF. 38         | -        | MET (150mg/j)     |         | -    | 27    | 35      | -        | -                            | BICAR THAM              | Décédé                                                               |
| EWY - 1963      | F 45     |                   |         | -    | 10,1  | -       | -        | Acromégale                   | BICAR                   | Décédée ? après 5 H.HD guérison de l'AL biol.                        |
| REF. 49         |          |                   |         | -    |       |         |          | Anémie                       |                         | Décédée au 9e j de complications pulmonaires                         |
| HAYAT - 1973    | -        | Met (x)           |         | -    | 6,5   | -       | -        | -                            | BICAR                   | Guéri                                                                |
| REF. 60         | -        | Met (x)           |         | -    | 17    | -       | -        | -                            | BICAR DP 24 H           | Guéri                                                                |
|                 |          |                   |         |      |       |         |          |                              | DP 12 H                 |                                                                      |

TABLEAU N° 8 - PRESENTATION D'OBSERVATION D'ACIDOSE LACTIQUE DE LA LITTERATURE



| AUTEURS                            | Age Sexe             | ttt Diabet.                                  | pH                | LACT.               | Tr. An.        | glycémie             | F. associés ou favorisants                                                      | Traitement de l'Acidose                      | Evolution                                                                                                             |
|------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MASLIAH - 1972                     | F 70                 | Perf. 50<br>puis 150                         | 7,30              | 6                   | 27             | 0,98                 | Acromégale<br>Fibrose pulmon.                                                   | BICAR<br>THAM<br>THAM<br>THAM                | Décédée<br>Guérie<br>Décédée au cours de l'amputation<br>Décédée guérison de son AL mais<br>complications pulmonaires |
| REF. 88                            | F 50<br>H 64<br>F 61 | Phenf. 100 mg<br>Phenf. 100 mg<br>Phenf. 100 | 7,18<br>-<br>7,14 | 7,7<br>10,3<br>13   | 18<br>44       | 3,96<br>3,90<br>1,50 | Cholecystectomie<br>Phlébite d'un memb. inf.<br>Deshydratation par diurétiques. | BM<br>BM<br>BM<br>DP ?<br>DP 24 H<br>DP 24 H |                                                                                                                       |
| MERCERON - 1972<br>REF. 91         | F 65                 | Phen. 100                                    | 6,82              | 12                  | 35             | 2,4                  | Poussée de pancréatite                                                          | BICAR                                        | Décédée                                                                                                               |
| MILISCI - 1973<br>REF. 95          | F 35                 | TS phéf.                                     | 6,87              | 12,5                | 47             | 3 gr?                | -                                                                               | BICAR<br>3000 mEq en 48H                     | Décédée                                                                                                               |
| MIROUZE - 1972                     | F 13<br>F 62<br>H 60 | Phenf. (100)<br>Phenf. (200)<br>Phenf. (100) | 6,8<br>6,6<br>7,2 | 7,7<br>14,4<br>11,8 | 16<br>28<br>28 | 1,90<br>4<br>2,15    | Acido-ostose associé<br>-<br>I. rénale Tuberculose os.                          | THAM BICAR<br>THAM BM<br>BICAR               | Décédée<br>Décédée<br>Décédée                                                                                         |
| REF. 96                            |                      |                                              |                   |                     |                |                      |                                                                                 |                                              |                                                                                                                       |
| MIROUZE - 1976<br>REF. 97          | H 78<br>F 65         | Metf. (x)<br>Metf.                           | 6,94<br>7,20      | 14<br>15            | 46             | 1,70<br>1,80         | Embolie pulmonaire<br>Anurie post-op.<br>IR connue                              | BICAR IO<br>BICAR IO<br>DP                   | Guéri<br>Guérie                                                                                                       |
| PALJAR et MOTIN<br>1968 - REF. 106 | F 36                 | Phenf. 100mg/j                               | 7,08              | 14,4                | 37             | 1,50                 | Septicémie à coli                                                               | BICAR BM<br>THAM                             | Décédée                                                                                                               |
| PLAUCHU - 1973<br>REF. 74          | H 69<br>H 71         | Phenf. 100<br>Phenf. 100                     | -<br>7,11         | 14,5<br>55          | 26<br>40       | 0,36<br>0,60         | I. rénale I. cardiaque<br>I. rénale cirrrose Eth.                               | BICA SG<br>BICAR BM                          | Décédée<br>Décédée Lactate 5 mEq aggravation<br>secondaire                                                            |
| POTTON - 1968                      | F 67                 | Phenf.                                       | 6,7               | 12,2                | 27             | 0,87                 | A.V.C.                                                                          | BICAR                                        | Décédée                                                                                                               |
| ROBERT - 1973<br>REF. 126          | F 58                 | Met.                                         | -                 | 17                  | 29             | 3,15                 | Artérite des M.I.                                                               | BICAR<br>THAM                                | Décédée                                                                                                               |
| SHEPPARD - 1972<br>REF. 131b       | H 52                 | Phenf. (x)                                   | 6,91              | 22                  | -              | -                    | I. rénale                                                                       | BICAR<br>DP 21 H                             | Guéri                                                                                                                 |

TABLEAU N° 8 (suite) - PRESENTATION D'OBSERVATION D'ACIDOSE LACTIQUE DE LA LITTERATURE.



### Littérature

L'acidose lactique sous biguanides reste encore une complication grave du diabétique puisque sur 42 cas, nous observons 30 décès et 12 survies, donc une mortalité de 72 %.

En fait ce pourcentage morbide est très variable suivant la thérapeutique employée :

- L' Alcalinisation massive et prolongée fait l'unanimité des auteurs, cependant :

- . elle est souvent limitée par les conditions hemodynamiques et peut aboutir à un OAP, comme dans l'observation de Conlay (29).
- . Son emploi seul, même à dose massive, ou associé à l'insuline paraît le plus souvent insuffisant, car même si on obtient une amélioration transitoire, l'aggravation et le décès sont les plus fréquents - 18 malades sur 21 traités avec l'alcalinisation parfois associée à I.O. sont décédés ; cependant :

. MIROUZE publie une guérison avec Bicar + I.O.

. CONLAY publie 2 guérisons avec Bicar seul (Il faut remarquer que ces 2 malades conservaient une tension aux environs de 10 mmHg avec une diurèse correcte qui leur a sans doute permis d'éliminer seul leur phenformine).

- Le bleu de Méthylène ne semble pas avoir beaucoup de guérisons à son effet :

. CURTES obtient une guérison biologique avec BICAR + B.M. ; son malade fera cependant l'objet d'une D.P. dans les suites immédiates pour hyper-hydratation.

. MASLIAH-Planchon guérit un malade par Bicar + B.M. + I.O. mais ce malade avait un pH à 7,18 et a été traité très rapidement.



Le point le plus intéressant de cette étude semble bien être les résultats obtenus sous EER :

- 15 malades ont bénéficié de cette technique

- . 7 malades ont guéri définitivement de leur acidose lactique avec des épurations comprises entre 8 heures et 24 heures.
- . 3 malades ont guéri de leur acidose lactique mais sont décédés de complications secondaires, un en per-opératoire (amputation), deux autres de complications pulmonaires.
- . 5 sont décédés, en acidose. Dans 1 cas, on peut penser que l'EER a été arrêté trop tôt (4 heures), alors que la lactatémie à 55 mEq/l s'était corrigée à 5 mEq/l mais que la phenformine était sans doute encore présente.

Notre expérience est encore plus encourageante puisque sur les 4 malades épurées, toutes ont guéri de leur acidose lactique, une étant décédée trois semaines plus tard de complications pulmonaires.



TABLEAU N° 10 - EVOLUTION EN FONCTION DU TRAITEMENT

| Type de traitement           | Nombre de malades | Evolution de l'Acidose |                    | Evolution générale |          |
|------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------|
|                              |                   | Persistance            | Guérison           | Décès              | Guérison |
| Alcalinisation seule         | 21                | 18                     | 3                  | 18                 | 3        |
| Bleu de méthylène + Alcalins | 6                 | 4                      | 2                  | 4                  | 2        |
| Dialyse peritonéale          | 9                 | 2<br>(24 h à 40 h)     | 7<br>(12 h à 24 h) | 4                  | 5        |
| Rein artificiel              | 6<br>-----        | 3<br>(4 h à 10 h)      | 3<br>(5 h à 11 h)  | 4                  | 2        |
|                              | 42                |                        |                    |                    |          |



6 - Observations personnelles d'acidose lactique grave aux biguanides.

|           |           |                              |
|-----------|-----------|------------------------------|
| Obs. n° 1 | Mme CO... | dossier de NRea n° 72.583.39 |
| Obs. n° 2 | Mme TH... | dossier de NRea n° 75.436.39 |
| Obs. n° 3 | Mme BO... | dossier de NRea n° 76.071.28 |
| Obs. n° 4 | Mme LU... | dossier de NRea n° 76.28.202 |
| Obs. n° 5 | Mme BE... | dossier de NRea n° 77.017.33 |
| Obs. n° 6 | Mme CH... | dossier de NRea n° 77.307.52 |

*OBSERVATION N° 1 - Décembre 1972*

*Henriette CO...*

*Malade de 68 ans, adressée dans le service pour état de choc avec acidose métabolique.*

*Diabétique connue depuis une vingtaine d'années, traitée par régime hypocalorique et hypoglucidique plus 100 mg de phenformine par jour, présentant une coronarite depuis 1970, et une anémie hypochrome pour laquelle les bilans pratiqués ne mettent aucune étiologie en évidence.*

*L'histoire actuelle débute par des nausées, vomissements puis des douleurs abdominales violentes et diffuses. En fin d'après midi, apparition d'un état de choc avec tension artérielle à 50 mmHg, sans hémorragie extériorisée. La malade est alors mutée en Réanimation.*

*A l'arrivé dans le service :*

- Pâleur extrême*
- Malade choquée*
- Respiration de type Küssmaul*
- Conscience  $P_2 R_1 D_1 V_1$*
- Température à 37° C.*



Le pH est à 6,8 avec des "bases-excess (B.E.)" à -20, le ionogramme sanguin, objective une réserve alcaline (R.A.) à 5 mEq/l, un trou anionique à 46 mEq avec urée à 0,52 gr et glycémie à 1,64 gr. Pas de sucre dans les urines, mais 2 croix d'acétone.

Devant la suspicion d'acidose lactique le traitement mis en route immédiatement, comporte :

- . La correction de l'acidose par du bicarbonate iso
- . de l'isuprel-glucagon
- . 200 mg IV de bleu de méthylène.

Mais un arrêt cardiaque survient rapidement, et la malade meurt 5 heures après son admission en acidose.

Les résultats biologiques viennent confirmer l'acidose lactique avec une lactatémie à 10 mMole/l, une pyruvatémie à 0,046 mMole/l et un rapport L/P = 217.

L'étiologie du déclenchement de cette acidose lactique n'apparaît pas clairement.

#### OBSERVATION N° 2 - Août 1975

Marie TH...

Malade de 72 ans, hospitalisée le 17 août 1975 à N1 pour syndrome douloureux épigastrique, avec irridation dans le dos et les épaules, survenue dans la soirée, alors que depuis 3 jours, elle présentait une intolérance alimentaire avec nausées et vomissements.

La malade présente dans ses antécédents, un diabète traité à la phenformine + metformine depuis 8 mois, à dose inconnue, une néphrite mais créatinine normale, vérifiée le 14/8 à 10,5 mgr/l.



A l'entrée à N1 la malade se présente avec :

- une conscience normale
- un encombrement pulmonaire avec dyspnée
- une TA = 120/60 mmHg
- un ECG normal
- une hypothermie à 36° C
- pas de signe de deshydratation
- le ventre est souple, et la douleur varie de siège (thoracique puis épigastrique, puis lombaire).

Un premier bilan biologique montre une acidose métabolique majeure avec pH à 7,12, R.A. inférieur à 2 mEq/l, BE = -20, avec glycémie = 4 gr sans acetonurie, on essaye de corriger l'acidose par 100 ml de bicarbonate iso.

Survient alors une pause respiratoire avec TA imprenable sans arrêt cardiaque, mais bradycardie à 40. La malade est intubée et ventilée.

Le ionogramme montre un trou anionique à 56 mEq que l'insuffisance rénale avec azotémie à 1,5 gr ne peut entièrement expliquer, mais l'acidose lactique n'est pas évoquée à ce moment là.

Le 19 août 1975, la malade continue à présenter ~~des~~ vomissements et une diarrhée d'aspect verdâtre et gélatineuse, une anurie à 100 ml/jour fait muter la malade en réanimation pour épuration extrarénale.

Malgré l'alcalinisation, le pH est encore à 7,29. Les transaminases sont normales.

Le 20 août 1975, plusieurs diagnostics peuvent être envisagés chez cette malade :

. Une entéropathie nécrosante, mais il n'y a pas du tout de sang dans les selles, et elles sont parfaitement inodores.



. Une péritonite à pneumocoques, car il existe un foyer respiratoire.

. Une pancréatite ou une cholecysto-pancréatite en raison des signes de l'hypochondre droit et de l'élévation de l'amylasémie à 420 U le 17 et à 1 900 U le 20.

. Une acidose lactique est envisagée mais ne semble pas retenir l'attention.

Après une épuration de 4 H, la malade est confiée aux chirurgiens.

"L'intestin est normal, il n'y a pas de liquide dans l'abdomen, une vésicule lithiasique fait l'objet d'une cholecystectomie, sur le pancréas, 2 très petite tâches de steato-nécrose. Cependant, il y a une discordance totale entre la gravité du syndrome général, et ces signes locaux extrêmement discrets".

En fin d'intervention, la malade a une TA à 7 puis 5, et survient un arrêt cardiaque difficilement récupérable.

Finalement la malade meurt, dans l'après-midi après plusieurs arrêts cardiaques.

Le diagnostic d'acidose lactique n'est porté que lors de la connaissance des résultats biochimiques avec :

|                 |                |
|-----------------|----------------|
| Acide lactique  | 11,6 mMoles/l  |
| Acide pyruvique | 0,37 mMoles/l. |

OBSERVATION N° 3 - Février 1976

Lucienne BO...

Malade de 52 ans, adressée dans le service pour état de choc et état subcomateux (le 5 février 1976).



Cette malade présente dans ses antécédents 8 grossesses, avec une glomérulo-néphrite probable (urée retrouvée plusieurs fois élevée, mais créatinine à 12 mg/l). Un diabète traité par 100 mg de phenformine et carbutamide (glucidoral) depuis 1971 à la suite de deux épisodes d'accidents vasculaires cérébraux, avec hémiplégie et aphasie.

L'histoire actuelle semble avoir débutée, il y a quelques jours par un épisode de bronchopneumopathie (mais pas d'hyperthermie, pas de signes radiologiques), puis apparition de nausées et vomissements (sans douleurs) avec asthénie importante.

A son arrivée, chez le Pr Noël, la malade est :

- choquée      TA = 60/40 mmHg
- hypothermique      T° rectale = 33°5
- dyspnéique
- subcomateuse.

Les examens biologiques montrent des troubles métaboliques importants avec une acidose majeure : pH = 7,11, RA 5 mEq/l et une acétonurie à 2 croix sans glycosurie; la malade est mutée à N Rea.

On tente de lutter contre l'acidose par alcalinisation avec 1000 ml de bicarbonate hyper et contre le choc par Isuprel-glucagon.

L'ionogramme sanguin objective un trou anionique à 35 mEq qui peut être en partie comblé par des acides fixes liés à l'insuffisance rénale (Azotémie à 1,14 gr) et à quelques corps cétoniques (++) mais ces 2 éléments sont insuffisants pour l'expliquer complètement.

Le diagnostic le plus probable chez cette diabétique traitée à la phenformine est celui d'acidose lactique.

Le traitement comporte alors :



- Un traitement symptomatique avec :

- . alcalinisation
- . Isuprel-glucagon
- . Insuline

- Un traitement étiologique avec EER prolongé de 17 h afin d'épurer les ions  $H^+$  et la phenformine.

Le 6 février 1976, en fin d'épuration le trou anionique est encore à 20 mEq. On perfuse alors deux T.H.A.M.

On réalise le sevrage en Isuprel-glucagon et le 10 février, la malade est mutée dans le service du Pr Noël.

Les dosages biologiques viennent confirmer le diagnostic avec

|                 |                |
|-----------------|----------------|
| Acide lactique  | 17,5 mMoles/l  |
| Acide pyruvique | 0,38 mMoles/l. |

OBSERVATION N° 4 - Mai 1976

Marie-Thérèse LU...

Malade de 65 ans, hospitalisée le 16 mai 1976, à N1, dans un état stuporeux, avec suspicion de coma diabétique.

Les antécédents de la malade révèlent, un diabète connu depuis de nombreuses années et traité avec phenformine 200 mg/j et carbutamide. Une amputation de la jambe gauche pour artérite en 1972.

Vue par son médecin traitant pour :

- état nauséux
- état d'obnubilation
- douleurs abdominales.



La malade présente une perte de connaissance vers 17 h, avec glycémie à 0,15, mais réagissant mal au sérum glucosé à 30 %, et cetose minime à une croix d'acétone dans les urines.

L'ionogramme va orienter le diagnostic avec acidose métabolique majeure : pH à 6,9 et RA = 4 mEq/l et présence d'un trou anionique à 49 mEq/l avec une urée à 0,58 gr.

L'acidose lactique étant évoquée la malade passe à N Rea.

- A l'examen :
- Conscience  $P_2R_1D_1V_1$
  - T.A. = 110/60 mmHg
  - Dyspnée importante
  - Hypothermie à 34°9
  - Soif intense.

Le traitement comporte alcalinisation intensive et insuline avec perfusion glucidique continue.

Mais devant :

- l'acidose lactique fort probable
- les signes psychiques persistants
- l'hypothermie
- la reproduction rapide de l'acidose après alcalinisation,

l'EER par sheldon est entreprise, et demandera 32 heures pour rétablir un équilibre acido-basique stable, avec un pH à 7,40 et BE = -1, le 18 mai à 17 heures.

Les dosages de lactatémie confirment l'acidose lactique :

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| Acide lactique  | supérieur à 11,1 mMoles/l |
| Acide pyruvique | = 0,29 mMoles/l.          |



Le déclenchement n'apparaît pas évident ; il semble que la malade était grippée les jours précédents la décompensation, dans un état nauséeux elle aurait pris l'ensemble de son traitement sans aucune alimentation (hypoglycémie à 0,15). D'autre part insuffisance cardiaque discrète avec petit oedème des membres inférieurs.

OBSERVATION N° 5 - Janvier 1977

Jeanne BE...

Malade de 56 ans, adressée dans le service pour suspicion d'acidose lactique.

Dans ses antécédents, la malade présente :

- un ulcère gastrique traité médicalement il y a 27 ans
- une obésité, avec diabète découvert en 1966 et traité par Metformine (100 mg) + Phenformine (50mg),
- en 1976, hospitalisée pour insuffisance cardiaque, avec découverte d'une HTA à 230/120 mmHg traitée par Clonidine + diurétique.

L'histoire actuelle remonte au 8 janvier 1977 où la malade est adressée au cardiologue pour douleurs thoraciques basses et chute de la T.A., l'ECG en montre pas de nécrose, et on invoque une dissection aortique. Une angiographie est pratiquée dans la nuit du 8 au 9, celle-ci est normale. Au matin, apparition d'une oligo-anurie et d'une acidose métabolique majeure, avec pH à 6,90, BE = -29, R.A. à 4,3 mEq/l, trou anionique à 42 mEq, sans acidocetose, qui fait porter le diagnostic d'acidose lactique. La malade est alors mutée dans le service.

A son arrivée :

- polypnée intense, qui entraîne une fatigue respiratoire obligeant à l'intubation et à la ventilation assistée.

- TA = 12

Pouls = 90

PVS = + 8,5



- Etat de conscience  $P_2R_1D_1V_1$  puis rapidement  $P_5R_2D_3V_1$ .

- Anurie persistante sous fortes doses de lasilix.

- Il n'existe ni signes d'hyperhydratation, ni de deshydratation, examen neurologique normal.

On passe 1 litre de bicar. hyper. pendant la pose des sheldons puis EER. Après 12 h d'épuration, pH = 7,35, R.A. à 8,30 mEq, BE = -18, l'EER est poursuivie.

Alors que les examens biologiques viennent confirmer le diagnostic avec :

|                 |                |
|-----------------|----------------|
| Acide lactique  | 177 mMoles/l   |
| Acide pyruvique | 1,28 mMoles/l. |

L'acidose lactique a été réduite après 41 heures d'EER continue avec un pH à 7,35 et RA = 21 mais au décours de l'EER, s'est installée une hypoxémie rapidement grave, dont l'étude hemodynamique faisait la preuve de l'origine lésionnelle de l'oedème pulmonaire. Puis apparition d'une infection pulmonaire.

La malade meurt (guérie de son acidose lactique) dans un état d'hypoxie réfractaire, trois semaines plus tard.

Dans le déclenchement de cette acidose lactique, on peut retenir, à part le traitement à la phenformine, une infection urinaire très importante, et une insuffisance rénale, dont on ne sait si elle préexistait à l'acidose et qui était responsable d'une urée à 1g43.

Chez cette malade nous avons mesuré les taux d'acide lactique sur la ligne artérielle et veineuse du rein artificiel, et dans le bain de dialyse, ce qui peut nous permettre de calculer la clearance à l'acide lactique selon la formule



$$C = ds \frac{L_A - L_V}{L_A - L_D}$$

ou

$ds$  = débit sanguin

$L_A$  = lactatémie sur ligne artérielle

$L_V$  = lactatémie sur ligne veineuse

$L_D$  = lactatémie dans le dialysat

$$C = 135 \frac{177 - 26}{177 - 23} = 132 \text{ ml/mn}$$

Au bout de 41 heures d'épuration les taux de lactatémie

sur ligne artérielle était de 10 mMoles/l

sur ligne veineuse était de 9,5 mMoles/l

dans le dialysat était de 0,15 mMoles/l

ce qui nous a permis d'arrêter l'EER, le pH étant également revenu à la normale.

OBSERVATION N° 6 -

Huguette CH...

Malade de 49 ans, adressée à N Rea, pour acidose lactique très probable.

Cette malade présente des antécédents goutteux, une hypertension artérielle avec retinopathie hypertensive, connue depuis plusieurs années, un diabète traité par 150 mg/j de phenformine depuis 13 ans.

La malade est hospitalisée le 5 mai pour un OAP sur poussée d'HTA (230/125 mmHg) et corrigé par diurétique + propranolol + clonidine.



La créatinine était normale à l'entrée ; mais une insuffisance rénale s'est démasquée à la correction de l'HTA (urée à 1,3 le 16 mai).

Le 29 mai survient une aggravation de l'état clinique avec :

- état subcomateux
- vomissements
- douleurs abdominales avec ventre souple
- chute tensionnelle.

Le bilan biologique avec R.A. à 4 mEq/l et trou anionique à 40 mEq fait suspecter l'acidose lactique et muter la malade à N Rea.

A l'entrée :

- Coma  $P_4 R_2 D_4 V_1$
- Hypothermie =  $34^{\circ} C$
- TA = 60/40 mmHg
- Dyspnée importante.

Sur le plan biologique : acidose métabolique majeure avec  
pH = 6,75      R.A. = 3 mEq/l      BE inférieure à -30.

Le traitement est rapidement mis en route avec :

- Alcalinisation
- EER par sheldons.

A noter la présence de corps cétoniques dans les urines, ce qui laisse suspecter un taux élevé d'hydroxybutyrate. On associe donc une insulinothérapie à petites doses, sous perfusion de sérum glucosé à 10 % puisque la glycémie est normale.

Après 12 heures d'E.E.R., la production d'acide reste certainement notable puisque la RA est redescendue autour de 12 en l'absence d'apport bicarbonaté ; L'EER est donc continuée.



On a pratiqué chez cette malade une EER continue de 30 heures. L'état clinique s'est rapidement amélioré, l'équilibre acido-basique est resté stable sous sérum glucosé et insuliné avec  $\text{pH} = 7,40$ ,  $\text{RA} = 22$  et  $\text{BE} = -2,5$ .

Les taux d'acide lactique et acide pyruvique ont confirmé le diagnostic d'acidose lactique avec :

|                 |                |
|-----------------|----------------|
| Acide lactique  | 11,1 mMoles/l  |
| Acide pyruvique | 0,32 mMoles/l. |

On ne retrouve pas de cause déclenchante évidente. On retiendra essentiellement :

- Le Surdosage en phenformine chez une malade hospitalisée pour insuffisance ventriculaire gauche, présentant depuis plusieurs années semble-t-il une retinopathie hypertensive, un angor coronarien et une fonction rénale certainement perturbée (Azotémie à 1,26 le 13 mai). L'ECG actuel montre des signes d'ischémie diffuse (sous décalage de ST en  $V_{2-3-4}$ ).

- L'infection urinaire avec  $10^5$  streptocoques Fecalis.



TABLEAU N. 11 - ACIDOSES LACTIQUES A LA PHENFORMINE : ELEMENTS CLINIQUES

| Nom  | Age<br>Sexe | Dose de<br>Phenformine<br>par jour      | Ancienneté<br>du $+++$ | Lésions<br>associées                     | Facteurs<br>déclenchants ?                      | Douleurs<br>abd. ou th.<br>vomissements | Choc               | Resp.            | Consc.   | Temp. | Traitement                                                      | Evolution                                                                    |
|------|-------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|------------------|----------|-------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| CO.. | 68 ans<br>F | Phenf.<br>100 mg                        |                        | - Coronarite<br>- Anémie hypoch          | ?                                               | $++$                                    | $+$                | Kussmaul         | P1       | 37°   | Alcalinisation<br>Bleu de méthylène                             | Décès<br>Rapide                                                              |
| TH.. | 72 ans<br>F | Phenf.<br>? Metf.                       | 8 mois                 | Antécédents de<br>Néphrite<br>Creat 10,5 | ?                                               | $+++$                                   | 0<br>puis<br>$+++$ | P1<br>P5         | Dyspnée  | 36°   | Alcalinisation<br>Insuline<br>EER 4H (IR)                       | Décès                                                                        |
| BO.. | 52 ans<br>F | Phenf.<br>100 mg                        | 5 ans                  | ATCD AVC                                 | ?                                               | 0                                       | $++$               | P2R1D1V1         | Polypnée | 33°5  | Alcalins<br>EER $\rightarrow$ 17 H<br>- RA -                    | Guérison                                                                     |
| LU.. | 65 ans<br>F | Phenf.<br>200 mg<br>(glucidoral)        | $++$                   | Artérite                                 | Grippe ?<br>Jeune ?                             | $+$                                     | 0                  | Dyspnée          | P2R1D1V1 | 34°9  | Alcalinisation<br>SG $\rightarrow$ insul.<br>EER 32 H<br>- RA - | Guérison                                                                     |
| BE.. | 56 ans<br>F | Phenf.<br>50 mg<br>Metformine<br>100 mg | > 10 ans               | I. rénale ?                              | I. rénale ?<br>I. urinaire ?<br>I. pulmonaire ? | $+++$                                   | $+$                | Polypnée<br>$++$ | P2<br>P5 |       | Alcalins<br>EER $\rightarrow$<br>- RA - 41 H                    | Guérison de l'AL<br>Décédée de complications pulm.<br>( hypoxie refractaire) |
| CH.. | 49 ans<br>F | Phenf.<br>150 mg                        | 13 ans                 | HTA                                      | OAP - HTA<br>I. rénale<br>C 17                  | $++$                                    | $++$               | Dyspnée          | P5R2D4V1 | 34°   | Alcalins<br>Insuline<br>EER 30 H<br>- RA -                      | Guérison                                                                     |



TABLEAU N° 12 - ACIDOSES LACTIQUES A LA PHENFORMINE : ELEMENTS BIOLOGIQUES

| NOM   | PH                             | RA | BE   | Tr.A. | Urée | Glycémie | Glycosurie | Ac. | PCo <sub>2</sub> | AL<br>mMole/l | AP<br>mMole/l | L/P   |
|-------|--------------------------------|----|------|-------|------|----------|------------|-----|------------------|---------------|---------------|-------|
| CO... | 6,8                            | 5  | - 22 | 46    | 0,52 | 1,68     | 0          | ++  |                  | 10            | 0,046         | 217   |
| TH... | 7,12                           | <2 | - 20 | 56    | 1,50 | >4       |            | 0   | 17,5             | 11,66         | 0,37          | 29,7  |
| BO... | 7,11                           | <5 | - 20 | 35    | 1,14 | 2,60     | 0          | ++  | 18,5             | 17,55         | 0,38          | 46    |
| LU... | 6,90                           | 4  | - 30 | 49    | 0,58 | 0,40     | 0          | +   | 19               | >11,1         | 0,23          | >47,8 |
| BE... | 6,90<br>2 <sup>de</sup> après. | 4  | - 30 | 42    | 1,49 | 3,14     |            | ++  | 20               | 19,7          | 0,14          | 140,7 |
| CH... | 6,75                           | 3  | < 30 | 40    | 1,15 | 3,20     |            | +   | 20,5             | >11,1         | 0,32          | >34,7 |



TABEAU N° 13 - EVOLUTION DES 6 MALADES DE "N. Réanimation"

| Type de traitement    | Nombre de malades  | Evolution de l'acidose |          | Evolution générale |          |
|-----------------------|--------------------|------------------------|----------|--------------------|----------|
|                       |                    | Persistance            | Guérison | Décès              | Guérison |
| Alcalinisation seule  | 1                  | 1                      | 0        | 1                  | 0        |
| Alcalinisation + B.M. | 1                  | 1                      | 0        | 1                  | 0        |
| Hemodialyse (Bellco)  | 4<br>(17 h à 40 h) | 0                      | 4        | 1                  | 3        |



## DISCUSSION

Ces six observations concernent toutes des acidoses lactiques graves chez des diabétiques traités par les biguanides.

Quatre d'entre elles étaient traitées à la phenformine seule, à des doses comprises entre 100 et 200 mgr/jour, deux malades étaient traitées avec l'association phenformine + metformine.

Le traitement était toujours ancien de 8 mois à plusieurs années.

Nous retrouvons la prédominance féminine après 50 ans, puisque notre série de 6 observations ne comprend que des femmes comprises entre 49 et 72 ans.

Dans la littérature, un facteur déclenchant de l'acidose lactique est fréquemment retrouvé (ethylisme aigu, trouble circulatoire, problèmes septiques...). Nous ne pouvons qu'une seule fois mettre en évidence un facteur certain de déclenchement de l'acidose lactique ; chez notre 6e malade, en effet, un OAP, se trouve à l'origine du trouble métabolique.

Le tableau classique traduisant l'acidose métabolique avec : hyperventilation, choc et troubles de la conscience, est pratiquement toujours retrouvé. Nous voulons attirer l'attention sur les douleurs thoraciques ou abdominales intenses retrouvés comme prodromes 5 fois sur 6, et qui peuvent conduire à des erreurs diagnostic comme dans le cas de notre 2e malade qui fut opérée, avec un syndrome abdominal bâtarde ; et chez notre 5e malade qui a été d'abord orienté en cardiologie pour une aortographie.

L'hypothermie a également été présente chez 4 malades.

L'acidose a toujours été majeure avec un pH inférieur à 7 dans 4 cas sur 6 ; la réserve alcaline a toujours été inférieure à 5 mEq, le trou anionique supérieur à 30.



Cinq malades sur 6 présentaient une hyperglycémie avec petite cétonurie, justifiant le traitement à l'insuline ; une seule était en hypoglycémie, alors que celle-ci est fréquemment signalée dans la littérature, et parfois même considérée comme facteur favorisant.

La lactatémie a toujours été trouvée à des taux très élevés, supérieurs à 10 mMoles/l, et le rapport L/P élevé, sans que l'on puisse attribuer à celui-ci une valeur pronostic. Nos deux malades décédées avaient respectivement un rapport lactate/pyruvate de 217 à 29,7, les quatre autres malades, des rapports compris entre 46 et 140.

Notre première malade traitée par alcalinisation plus bleu de méthylène est décédée en acidose moins de 5 heures après son arrivée.

Notre deuxième malade a reçu du bicarbonate et a été épurée pendant 4 heures pour une insuffisance rénale avec anurie, puis confiée aux chirurgiens, l'erreur diagnostic n'étant reconnue que lors de la connaissance des taux de lactatémie.

Nos quatre dernières malades ont bénéficiées de l'épuration extra-rénale prolongée, par rein artificiel type BELLCO (bobine EX 03), avec des temps de purification de 17, 30, 32 et 42 heures. L'épuration n'étant arrêtée que lorsque l'équilibre acido-basique était revenu à la normale et restait stable.

Ces quatre malades ont guéri de leur acidose lactique, une étant morte secondairement de complications pulmonaires.

Nous n'avons malheureusement pas pu faire de dosages de phénformine, ce qui peut être regrettable car l'arrêt de l'EER, se basant sur l'absence de la drogue, serait beaucoup plus logique.

Notre expérience confirme donc les données de la littérature, à savoir que l'alcalinisation, indispensable chez ces sujets en acidose majeurs doit être rapide, mais qu'à elle seule, elle n'entraîne qu'exceptionnellement la guérison. Les méthodes d'épuration extra-rénale, et dans notre



cas l'hémodialyse, augmente considérablement les chances de survie de tels malades.



## IX - CONCLUSIONS

---

Ce travail porte sur 32 cas d'acidose lactique grave, observés dans le service de réanimation de l'Hôpital Edouard-Herriot (Pr J. MOTTIN - Pr Agrégé P. BOULETREAU).

On a considéré comme acidose lactique grave toute acidose métabolique, dont le taux de lactatémie dépassait 7 mMoles/l.

Les différentes étiologies responsables de ces acidoses se regroupent :

- 15 états d'hypoxie aiguë
- 5 hépatites aiguës
- 3 intoxications
- 1 acidose lactique idiopathique
- 8 diabétiques dont 6 sous phenformine. Ce type d'acidose lactique a fait l'objet d'une étude particulière.

Le traitement de cette acidose s'est situé à deux niveaux :

- un traitement symptomatique d'urgence : alcalinisation massive et prolongée qui s'est efforcé de ramener le pH à un taux supérieur ou égale à 7,10 ;



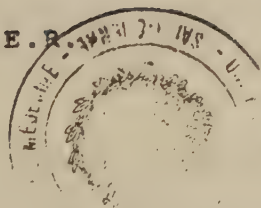
- traitement étiologique, lorsque cette dernière fut accessible. Ce fut le cas de l'acidose lactique du diabétique traité à la phenformine. Ce type de traitement est logique puisqu'il agit :

- sur l'acidose elle-même en épurant les ions  $H^+$ , au prorata de leur production ;
- sur l'étiologie de l'hyperlactatémie par épuration de la phenformine.

Les quatre malades ayant fait l'objet d'épurations extra-rénales prolongées (17 à 40 heures) ont guéri de leur acidose malgré des lactatémies comprises entre 10 et 19,7 mMoles/l, taux en règle considéré comme léthal.

Le Président de la thèse

le Directeur de l'U.E.R. de Médecine,



ET PERMIS D'IMPRIMER

le Président de l'Université



## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBERTI (K.G.M.M.), NATTRASS M.  
Lactic Acidosis.  
The Lancet, 1977, n° 30735, pp. 25-29
- 2 - ALPERT N.R. et ROOT W.S.  
Relationship between excess respiratory metabolism and utilisation of intravenously infused sodium racemic lactate and sodium L (-) lactate.  
Amer. J. physiol., 1954, n° 177, pp. 455
- 3 - ASSAN R., SOUCHAL B., AUBERT Ph., TCHOBRUTSKY G., DEROT M.  
Comas métaboliques non acido-cetosiques chez les diabétiques.  
PRESSE MEDICALE, 1969, t. 77, n° 21, pp. 787 à 789
- 4 - ASSAN R., ATTALI J.R. et GRANDGEORGE J.L.  
L'acidose lactique en diabétologie.  
L'Année en Réanimation Médicale, 1971, pp. 52 à 77
- 5 - ASSAN R., HEUCLIN Ch., GIRARD J.R., LEMAIRE F., ATTALI J.R.  
Phenformin-induced lactic acidosis in diabetic patients.  
DIABETES, Sept. 1975, t. (9), n° 24, pp. 791 à 800.
- 6 - ASSAN R., HEUCLIN Ch., GIRARD J.R. et ATTALI J.R.  
Acidose lactique induite par les biguanides.  
La Nouvelle Presse Médicale, 1976, t. V, n° 5, pp. 247 à 249
- 7 - AUZEPY Ph., MASLIAH-PLANCHON R., BAULON A., LEMONNIER A. et DEPARIS M.  
Acidose lactique : importance pronostique du diagnostic précoce.  
Ann. Med. Inter. 1971, t. 122, n° 1, pp. 13 à 20
- 8 - AZERAD E., LUBETZKI J., DUPREY J., FRIEDLER D.  
L'acidose lactique chez les diabétiques à propos de 7 observations.  
PRESSE MEDICALE, 1969, n° 77, pp. 1705 à 1708



- 9 - AZERAD E. et J. LUBETZKI  
Comas acidotiques sans cétose chez les diabétiques.  
La Revue du Praticien, 1970, t. XX, n° 31, pp. 5047-5054 .
- 10 - BALL S., WOODS H.F., ALBERTI K.G.M.M.  
Lactic acidosis ketoacidosis and hyperalaninaemia in a phenformin  
treated diabetic patient.  
Br. med. 1974, N° 4, pp. 699-700
- 10b- BARR D.P. and HIMWICH H.E.  
Studies in the physiology of muscular. Exercice I. Changes in acid-  
base equilibrium.  
Citée par AZERAD  
J. Biol. Chem., 1923, n° 55, pp. 495-539
- 11 - BERGER W., GOSCHKE H., OHNHAUS E.  
Problèmes d'actualité concernant le mécanisme d'action des biguanides.  
Journée de diabétologie H.D. Flammarion Med.Sciences, 1975, pp. 239-258
- 12 - BERGER W., MEHNERT-ANER S., MULLY K., HEIERLI Ch., RITZ R.  
10 fälle von lactatazidoze unter biguanid-therapie.  
Schweiz. med. Wsch., 1976, t. 106, n° 50, pp. 1830-1834
- 13 - BERNIER G.M., MILLER M., SPINGATE C.S.  
Lactic acidosis and Phenformine hydrochloride.  
J.A.M.A. 1963, n° 184, pp. 43
- 14 - BERRY M.N.  
The liver and lactic acidosis  
Proc. Roy. Soc. Med., 1967, n° 60, pp. 1260
- 15 - BERTRAND Cl. M.  
Les hyperlactatémies pathologiques au cours des traitements par la  
phenformine.  
PRESSE MEDICALE, 1970, n° 78, pp. 13-14



- 16 - BIENVENU J., BOURGIN A., PLAUCHU M.  
Intérêt pratique du dosage de l'A.L. dans un service de diabétologie  
et de médecine interne.  
Lyon Pharmaceutique, 1974, n° 25, pp. 163-175
- 17 - BINGLE J.P., STOREY G.W., WINTER J.M.  
Fatal self-poisoning with phenformin.  
Br. Med. J., 1970, n° 3, p. 752
- 18 - BISMUTH CH., GAULTIER M., CONSO F., HEUCLIN CH., ASSAN R.  
Acidose lactique induite par l'ingestion excessive de metformine.  
Le Nouvelle Presse Médicale, 1976, t. V, n° 5, pp. 261-263
- 19 - BLAYO M.C., LACHIA L., CLAVIER F.  
Méthodes de mesures des Ac. lactiques et pyruviques.  
L'Année en Réanimation médicale, 1971, pp. 15-23
- 20 - BOURDAIS A., LEGALL F., MATHIEU H., JOLY R.  
Hypoglycémie et acidose lactique mortelle après intoxication volontaire  
par 2 grammes de Phenformine chez un diabétique au cours d'une cure  
d'amaigrissement.  
Bull. Med. Leg. et Toxi., 1971, n° 3, pp. 132-138
- 21 - BOURDAIS A., LEGALL F., MATHIEU H., JOLY R.  
Traitement par hemodialyse et alcalinisation des acidoses lactiques  
des diabétiques recevant des biguanides.  
Soc. Med. Chir. Hop. Form. Sanit. Armées, 1971, n° 3, pp. 287-296
- 22 - BOURDAIS A.  
L'épuration extra-rénale dans les acidoses lactiques des diabétiques  
traités par la phenformine.  
La Nouvelle Presse Médicale, 1973, t. 19, n° 2, pp. 1273-1276
- 23 - BRACH (B. BOWMAN), BLACKARD (W.), ROTHSCHILD (H.)  
A review of deaths due to suspected lactic acidosis at a large metro-  
politan hospital.  
Southern Medical Journal, 1975, t. 68, n° 2, pp. 202-205



- 24 - BUCHANAN N., CANE R.D., EYBERG C.D.  
Organic acidaemia in intensive care unit patients.  
Europ. J. Intensive Care Med., 1976, t. II, n° 4, pp. 169-176
- 24b- CAMES A., COBBOLD S., MADDOCK J.  
Lactic acidosis complicating treatment of ketosis of labour.  
Brit. Med. J., 1975, n° 5997, pp. 611-613
- 25 - CANNON W.B., cité par PERETZ D.I., PERRET C.I.  
The significance of lactacidemia in the shock syndrome.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, n° 119, pp. 1133-1141
- 26 - COHEN R.D., WARD J.D., BRAIN A.J.S., MURRAY C.R., SAVEGE T.M., ILES R.A.  
The relation between phenformin therapy and lactic acidosis.  
Diabetologia, 1973, n° 9, pp. 43-46
- 27 - COHEN P.J.  
More on lactate.  
Anesthesiology, 1975, t. 43, n° 6, pp. 614-616
- 28 - COHEN R.D., SIMPSON R.  
Lactate metabolism.  
Anesthesiology, 1975, t. 43, n° 6, pp. 661-674
- 29 - CONLAY L.A., LOWENSTEIN J.E.  
Phenformin and lactic acidosis.  
J.A.M.A., 1976, t. 235, n° 15, pp. 1575-1578
- 30 - CONNOR H. et WOODS H.F.  
Abnormal lactate utilisation in liver disease and its relevance to  
lactic acidosis during parenteral nutrition.  
Résumé des deuxièmes congrès mondiaux de Réanimation-Paris, Sept. 1977  
n° 203



- 31 - COOK D.E., BLAIR J.B., LARDY H.A.  
Mode of action of hypoglycemic agents V ) studies with phenylethyl-  
biguanide in isolated perfused rat liver.  
J. Biol. Chem., 1973, t. 248, pp. 5272-5277
- 32 - CURTES J.P., MORIO B., FEUILLU A., CARTIER F.  
Un cas d'hyper-lactatémie avec acidose chez un diabétique traité par  
la phenformine.  
J.E.T., 1972, n° 6, pp. 361-365
- 33 - CZYZYK A., LAO B., BARTOSIEWICZ W., SZCZEPANIK  
Acidose lactique au cours du traitement du diabète par différents  
dérivés des biguanides.  
Journée de Diabétologie de l'Hôtel Dieu, 1973, pp. 277
- 34 - DANOWSKI T.S.  
The lactic acidosis syndromes.  
Diabètes, 1963, t. 12, n° 3, pp. 277-279
- 35 - DE COSTER A. et MESSIN R.  
Evolution des acides lactiques artériel et veineux au cours des  
épreuves d'effort.  
Arch. Int. Physiol. Bioch., 1964, n° 72, pp. 567-572
- 36 - DE COSTER A. , DENOLIN H., MESSIN R., DEGRE S.  
L'évolution des acides lactiques et pyruvique au cours de l'effort  
musculaire et leur relation avec la dette d'oxygène.  
Ac métaboliques et méningites en Réanimation, 1966, pp. 113-129
- 37 - DEMBO A.J., MARLISS E.B., HALPERIN M.L.  
Insulin therapy in phenformin-associated lactic acidosis. A cas report  
biochemical considerations and review of the literatures.  
Diabetes, 1975, n° 24, pp. 28-35



- 38 - DEROT M., ASSAN R., ROSSELIN G., REYNLER J., TCHOBROUTSKY G.  
L'acidose lactique.  
Le Presse Médicale, 1965, n° 73, pp. 1269
- 39 - DOBSON H.L., HOUSTON M.D.  
Attempted suicide with phenformin.  
Diabetes, 1965, t. 14, n° 12, pp. 811-812
- 40 - DOUTREMEPUICH Ch.  
L'acide L (+) lactique : connaissances actuelles, méthodes de détermination de la lactacidémie. Applications biocliniques.  
Thèse de Doctorat en Pharmacie - Bordeaux, 1975
- 41 - DUBOST M.  
Tableau de famille des hypoglycémions oraux.  
Cah. Med. Lyon, 1976, t. 2, n° 6, pp. 363-370
- 42 - DUMOS H., BERTRAND C.M., HUSSON A., CRAMER J. et TAYOT J.  
Hyperlactacidémie réversible induite par la Phenformine avec asthénie musculaire et signes cardio-respiratoires.  
Presse Med. 1970, t. 78, pp. 23-26
- 43 - ECKART J., TEMPEL G., JELEN S.  
Die lactatazidose als folge einer hochdosierten parenteralen kohlenhydratzufuhr (résumé en anglais).  
1974, t. 11, n° 5, pp. 297-304
- 44 - ECLACHE J.P., TARTULIER M.  
Relation entre la lactatémie et l'équilibre acide-base dans le sang artériel de l'homme.  
J. Physiologie, 1972, t. 63, n° 208 A
- 45 - EICHENHOLZ A., MULHAUSEN R.O., ANDERSON W.E., Mac DONALD F.M.  
Primary hypocapnia : a cause of metabolic acidosis.  
J. appl. Physiol. 1962, N° 17, pp. 283-288



- 46 - ELDRIDGE A.  
Blood lactate and pyruvate in pulmonary insufficiency.  
New Engl. J. Med. 1966, n° 274, p. 878
- 47 - ELRIDGE F., SALZER J.  
Effects of respiratory alkalosis on blood lactates and pyruvates  
in humans.  
J. Appl. physiol. 1967, n° 22, pp. 461-468
- 48 - ENRICO J.F., POLI S. et PERRET C1.  
L'hyperlactatémie au cours du choc septique.  
Schweiz. Med. Wsch. 1970, n° 100, pp. 1639-1647
- 49 - EWY O.A., PABICO R.C., MAHER J.F. and MINTZ D.H.  
Lactic acidosis associated with phenformin therapy and localized  
tissue hypoxia. Report of a case treated by hemodialysis.  
Ann. Int. Med. 1963, n° 59, pp. 878-883
- 50 - FIELD N., BLOCK J.B., LEVIN R. et RALL D.P.  
Significance of blood lactate elevations among patients with acute  
leukemia and other neoplastic proliferative disorders.  
Am. J. Med. 1966, t. 4, n° 40, pp. 528-547
- 51 - FREEMAN H., CAMPBELL D.  
Therapy of lactic acidosis.  
The Lancet, 1975, t. 292, n° 5, pp. 263-264
- 52 - FULOP M., HOBERMAN H.  
Phenformin. Associated metabolic acidosis.  
Diabetes, 1976, t. 25, n° 4, pp. 292-296
- 53 - FALLET M., TARTULIER M., BARRET G., PEYRACHON J. et BARNAY Ch.  
L'acidose lactique spontanée (à propos d'une observation).  
Anesth. Anal. Réan. 1974, t. 31, n° 1, pp. 25-39



- 54 - GIBERT C., TREMOLIERES F., POCIDALO J.J.  
Les acidoses lactiques  
Revue du Praticien 1974, t. XXIV, n° 17, pp. 1523-1535
- 55 - GMEINER R., HAMMERLE P.  
Fatal lactic acidosis in a phenformin treated diabetic (Résumé en Anglais).  
"Wienerthlinische Wochenschrift" 1974, t. 86, n° 14, pp. 400-402
- 56 - GOODMAN L.S., GILMAN A.  
Oral hypoglycemic agents.  
The Pharmacological basis of therapeutics (1970)
- 57 - GOTTLIEB A., DUBERTSTEIN G. and GELLER A.  
Phenformin acidosis.  
N. Engl. J. Med. 1962, n° 207, pp. 806-809
- 58 - HAECKEL R., HAECKEL H.  
Inhibition of gluconeogenesis from lactate by phenylethylbiguanide in the perfused guinea pig liver.  
Diabetologia, 1972, n° 8, pp. 117-124
- 59 - HARKEN A.H.  
Lactic acidosis.  
Sugery, Gynecology et Obstetrics, 1976, t. 142, n° 4, pp. 593-606
- 60 - HAYAT J.C.  
Le traitement de l'acidose lactique chez le diabétique par la dialyse péritonéale à l'acetate de sodium.  
Nouv. Presse Médicale 1973, n° 2, pp. 246
- 61 - HEUCLIN Ch., GIRARD J.R., ATTALI J.R., ASSAN R.  
Acidose lactique et phenformine. Etude clinique et expérimentale.  
Journées de Diabétologie de l'Hotel Dieu.  
Flammarion Médecine Sciences, 1975, pp. 203-210



- 62 - HOHORST H.J.  
Methods of enzymatic analysis.  
H.U. Bergmeyer, 1970, t. 2, pp. 1425
- 63 - W.E. HUCKABEE  
Relationships of pyruvate and lactate during an anaerobic metabolism.  
I. II. III.  
J. Clin. Invest. 1958, n° 37, pp. 244-254
- 64 - HUCKABEE W.E.  
Control of concentration gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood.  
J. Appl. Physiol. 1956, N° 9, p. 163
- 65 - HUCKABEE W.E.  
Abnormal resting blood lactate. I . The significance of hyperlactatémie in hospitalized patients.  
Am. Journal of medicine, 1961, n° (30), pp. 833-839
- 66 - HUCKABEE W.E.  
Abnormal resting blood lactate. II. Lactic Acidosis.  
American Journal of medicine, 1961, n° 30, pp. 340-348
- 67 - HUCKABEE W.E.  
Lactic acidosis.  
Am. J. Card. 1963, n° 12, p. 633
- 68 - JOHNSON H.K., WATERHOUSE Ch.  
Relationship of alcohol and hyperlactacidemia in diabetic subjects treated with phenformin. Cité par ASSAN.  
Am. J. Med. 1968, n° 45, pp. 98-104
- 68b- JURGESEN  
Dialysis for lactic acidosis.  
New Engl. J. Med. 1968, t. 278, p. 1350



- 69 - KREISBERG R.A.  
Lactic acidosis and hyperlactataemia.  
The Lancet, 1974, vol. 1, n° 7870, p. 1351
- 70 - LABADIE P.  
L'équilibre lactate-pyruvate. La notion d'excess-lactate.  
Revue du Praticien, 1972, t. XXII, n° 8, pp. 1393-1407
- 71 - LABORIT H.  
De la prophylaxie à la thérapeutique du choc dit "irréversible".  
Presse Médicale, 1966, n° 74, p. 2079
- 72 - LAGRUT B.  
Etude de l'acidose lactique chez le diabétique (A propos de deux nouveaux cas lyonnais et de soixante dix autres cas mondiaux).  
Thèse - Lyon 1974
- 72b - LAMBERT  
Taux d'acide pyruvique : communication personnelle. 1977
- 73 - LARCAN A., LAMBERT H., LAPREVOTE-HEULLY M.C., GUINE J.M., GALOISY P.  
Les hyperlactatémies en réanimation : 17 observations.  
Ann. Med. Nancy, Août 1973, n° 12, pp. 1505-1520
- 74 - LARCAN A. ET LAMBERT H.  
L'acidose lactique, à propos de 42 observations collectées dans un service de réanimation.  
Journée de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1976, pp. 99-132
- 75 - LARCAN A.  
Etudes histopathologiques (Microscopies optique et électronique) des lésions hépatiques au cours des hyperlactatémies.  
Résumé des deuxièmes congrès mondiaux de Réanimation - Paris  
Sept. 1977, n° 214



- 76 - LAURENT J., REGENT D., GUISARD D., PARADIS M., DEBRY G., HEUILLY F.  
Acidose avec hyperlactacidémie. Traitement par la méthode des co-enzymes selon Tholen.  
Ann. Med. Nancy, 1970, n° 9, pp. 761-766
- 77 - LEROUX M.L.  
Rapid determination of blood lactic acid.  
"Clinical Biochemistry" 1974, t. 7, n° 1, pp. 94-95
- 78 - LEROUX J.P. et coll.  
Hyperlactacidémies enzymatiques congénitales.  
Ann. Biol. Clin. (Paris) 1976, t. 34, n° 2, pp. 151-9 à 159
- 79 - LITZ W., BERGER W., AENISCHÄNSLIN W., KUTOVA V., BAENLOCHER Ch., KAPP J.P., BECKMANN R.  
Butylbiguanide concentration in plasma, liver and intestine after intraveinoux and oral administration to man.  
Europ. J. Clin. Pharmacol. 1974, n° 7, pp. 433-448
- 80 - LISSAC J., AMSTUTZ Ph.  
L'acidose lactique  
Acidoses métaboliques et Méningites en Réanimation.  
Librairie ARNETTE, 1966, pp. 25-49
- 81 - LISSAC J., LABROUSSE J., GUIZE L., GARREC L., et BREDON M.  
L'hyperlactatémie et insuffisance respiratoire aiguë.  
L'Année en Réanimation Médicale, 1971, pp. 34-39
- 82 - LLOYD M.H., ILES R.A., WALTON B., HAMILTON C.A. and COHEN R.D.  
Effect of phenformin on gluconeogenesis from lactate, and intracellular pH in the isolated perfused guinea pig liver.  
Diabetes, 1975, n° 24, pp. 618-624
- 83 - LOUBATIERES A., RIBES G., BLAYAC J.P.  
L'insuline exogène et endogène s'oppose à l'hyperlactacidémie produite chez le chien par l'administration de phenformine.  
C.R. Acad. Sci. (PARIS) 1973, n° 276, pp. 847-851



- 84 - LUBETZKI J.  
Les acidoses diabétiques.  
Ac. métaboliques et méningites en Réanimation. 1966, pp. 139-165
- 85 - LUBETZKI J., WARNET A.  
Les hypoglycémiantes oraux.  
Journal de Thérapeutique, 1970, t. I, n° 2, pp. 47-59
- 86 - LUBOWITZ H., CRESPIEN ST., WESSLER S., AVIOLI L.V.  
Lactic acidosis.  
Arch. of internal medicine, 1974, t. 134, n° 1, pp. 148-152
- 87 - MASLIAH R.  
Acidose lactique et hyperlactacidémie. A propos de 10 observations personnelles.  
Thèse dactylographiée. PARIS 1970
- 88 - MASLIAH-PLANCHON R., AUZIEPY Ph., DEPARIS M.  
L'acidose lactique des diabétiques, traités par la phénformine.  
J.E.T. 1972, n° 5, pp. 316-321
- 89 - MASLIAH R., PLACE G., NOVIANT Y., AUZIEPY Ph.  
L'acidose lactique et ses perspectives thérapeutiques.  
Anesthésie Analgésie, Réanimation, 1973, t. 30, n° 3, pp. 445-609
- 90 - MEDALLE R., WEBB R., WATERHOUSE C.L.  
Lactic acidosis and associated hypoglycemia.  
Arch. int. Med. 1971, n° 128, p. 273
- 91 - MERCERON R.E., RAYMOND J.P., ANDREASSIAN B., KLOTZ H.P.  
Guérison d'un coma par acidose lactique chez un diabétique traitée par le Phényléthylbiguanide.  
Le Diabète 1972, t. 20, n° 3, pp. 182-183



- 92 - MERLET M.M.  
Traitement d'un coma diabétique.  
Bordeaux Med. 1975, t. 9, n° 26, pp. 2163-2164
- 93- MEYER J.F., IPAKTCHI M., CLAUSER H.  
Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanides hypoglycemiants.  
Journ. Ann. Diabetol. Hotel-Dieu (Paris). Flammarion Edition, 1967  
pp. 341-347
- 94 - MIGON F. et POCIDALO J.J.  
L'index lactique.  
"Acidoses métaboliques et méningites en Réanimation" 1966, pp. 193-201
- 95 - MILISCI R.E., DECHERO J., MAC FADDEN E.R., STRADER W.J., NUSYNOWITZ M.L.  
Phenformin induced lactic acidosis.  
Am. J. Med. Sci. 1973, n° 265, pp. 497-503
- 96 - MIROUZE J., MION Ch., JULLIEN Ch., BERAUD J.J.  
Acidose lactique chez les diabétiques traités par la phenformine.  
Le Diabète, 1972, t. 20, n° 1, pp. 33-37
- 97 - MIROUZE J., MION Ch., BERAUD C., SELAM J.L.  
Acidose lactique à l'occasion d'insuffisance rénale chez 2 diabétiques  
traités par metformine.  
Nouv. Presse Med. 1976, t. 5, n° 15, p. 1004
- 98 - MIZRAHI A.  
USV international workshop on biguanides.  
Paris, May 24. Cité par BISMUTH Ch., 1975.
- 99 - NARINS R.G., EMMETT M.  
The anion gap.  
The Lancet, 1977, p. 1304



- 100 - NOEL G.L.  
Lactic acidosis : what to do while eliminating the cause.  
Med. Times, sept. 1975, t. 9, n° 103, p. 66-67
- 101 - OLIVIA P.B.  
Phenformin and lactic acidosis.  
Ann. Int. Med. 1969, n° 38, p. 548
- 102 - OLIVIA P.B.  
Lactic acidosis.  
American Journal of Medicine, 1970, t. 48, Févr., pp. 209-225
- 103 - OLSON R.E.  
"Excess lactate" and anaerobiosis.  
Ann. Intern. Med. 1963, n° 59, pp. 960-963
- 104 - OTT N.T.  
Lactat-azidose. Résumé en anglais.  
Dtsch. med. Wschr. 1976, n° 101, p. 515
- 105 - PAILLARD M., LEVIEL F.  
Regulation du pH dans les milieux <sup>x</sup>extra et intra cellulaire.  
La Revue du Praticien 1974, t. XXIV, n° 15, pp. 1317-1323
- 106 - PALIARD P., MOTIN J., NICOL C., BERTRAND J.  
Acidose lactique et diabète sucré. A propos d'une observation.  
Lyon Medical 1968, n° 45, p. 1151
- 107 - PERETZ D.I., SCOTT H.M., DUFF J., DOSSETOR J.B., MACLEAN L.D.  
Mc GREGOR M.  
The significance of lactacidemia in the shock syndrome.  
Ann. New York Acad. Sci. 1965, n° 119, p. 1133



- 108 - PERRET C., ENRICO J.F., MONTANI S. et PAPPALARDO G.  
Le rôle de la nécrose hépatique dans la pathogénèse de l'acidose lactique spontanée.  
Schweiz med. Wschr. 1967, n° 97, pp. 666-702
- 109 - PERRET Cl.  
L'acidose métabolique au cours du choc.  
Journées de Rea. Neuro-Respiratoire. Hop. Cl. Bernard, 30 sept-1 oct. 1966, pp. 129-137
- 110 - PERRET Cl.  
Les hyperlactatémies.  
Réanimation et médecine d'urgence. M. GOULON M. RAPIN 1968, p. 69-75
- 111 - PERRET Cl.  
L'acidose lactique.  
Actualités de Physiologie Pathologique 3e Série, 1970, pp. 56-86
- 112 - PERRET Cl., ENRICO J.F. et POLI S.  
Hyperlactatémie et insuffisance circulatoire aiguë.  
L'année en Réanimation Médicale, 1971, pp. 40-50
- 113 - PERRET Cl., MIRKOVITCH V., ENRICO J.F., POLI S. et PAPPALARDO G.  
Nécrose hépatique et acidose lactique spontanée.  
Problèmes de Réanimation (5e Série) SPEI Editeur, p. 629-636
- 114 - PLAUCHU M., ROUHIER D., MORAGLIA M., CLAVEL M., ROMANET Ph., GLEIZE J.  
Le coma par acidose lactique chez le diabétique.  
1974, t. 231, n° 2, pp. 137-145
- 115 - POCIDALO J.J. et COULAND J.P.  
Aspect physiologiques et biochimiques de l'acidose métabolique.  
Les Ac métaboliques et méningites en Rea. 1966, pp. 7-27
- 116 - POCIDALO J.J.  
Les hyperlactatémies  
L'année en Réanimation Médicale, 1971, pp. 7-14



- 117 - POTTON F., ROUSSET H., JANIN J., COING F., GIBAUD A.  
Le coma par acidose lactique chez le diabétique.  
Lyon Medical 1969, n° 221, p. 261
- 118 - POTTON F., JANIN J., COING F.  
Les anti-diabétiques de synthèse.  
Cahiers med. lyonnais, 1972, t. 48, n° 24, pp. 2677-2686
- 119 - POYART C.F., BURSAUX C.D., FREMINET A.  
Signification biochimique de l'acide lactique.  
L'année en Réanimation médicale, 1971, pp. 24-33
- 120 - PRADALIER A., CASASSUS H.  
Mode d'action des biguanides antidiabétiques. Déduction thérapeutiques.  
Le Diabète, 1974, t. 22, pp. 203-207
- 121 - PRINSEAU J., JARDIN F., SANCHEZ A., BAGLIN A., DOMART M., LUBETZKI J.,  
MARGAIRAZ A., FRIDEL D.  
Insuffisance rénale aiguë après UIV chez le diabétique. Fréquence  
de l'acidose lactique sous traitement par la metformine.  
Ann. Med. Interne 1977, t. 128, n° 2, pp. 173-177
- 122 - PROCTOC D.W., STOWERS J.M.  
Fatal lactic acidosis after an overdose of phenformin.  
Brit. Med. J. 1967, n° 4, pp. 216
- 123 - RAPIN M., MARCEL G.A. et LE GALL J.R.  
Les médicaments tampon dans le traitement des acidoses aiguës.  
Réanimation et Med. d'Urgence, 1970, p. 111
- 124 - REITAN J.A., STEPHENS R.B., WARPINSKI M.A.  
Phenformin induced lactic acidosis and anesthesia.  
Anesthesiology 1973, t. 39, n° 5, pp. 562-564



- 125 - RIEDLER G.F., KEUSCH G., SCHMID M.  
Bone marrow toxicity, lactic acidosis and disseminated vascular coagulation following. (Résumé en anglais).  
"Schweizerische Medizinische Wochenschrift" 17-8-1974, t. 104, n° 33  
pp.1160-1166
- 126 - ROBERT M., TRUCHET P. et VEYRAT A.  
Acidose lactique chez un diabétique traitée par la N.N.DIMETHYLBIGUANIDE.  
Lyon Medical 1973, t. 229, n° 11, pp. 1143-1146
- 127 - ROMANKIEWICZ J.A.  
Phenformin-associated lactic acidosis : A review.  
Am. J. Hosp. Pharm. Mai 1975, t.32, pp. 502-507
- 128 - ROTHSCCHILD H., BRACH B.B., BLACKARD W.  
A review of deaths due to suspected lactic acidosis at a large metropolitan hospital.  
Févr. 1975, t. 68, n° 2, pp. 202-206
- 129 - SCHAER H., BACHMAW U.  
Ionized calcium in acidosis : differential effect of hypocapnie and lactic acidosis.  
British Journal of Anaesthesia, 1974, t. 46, n° 11, pp. 842-848
- 130 - SEARLE G.L., SIPERSTEIN M.D.  
Lactic acidosis associated with phenformin therapy : evidence that inhibited lactate oxidation is the causative factor.  
Diabetes, Août 1975, t. 24, n° 8, pp. 741-745
- 130b -SELROOS D., PASTERNAK A. et KUHLBACH B.  
Lactacidosis och phenformin. Ett fall frångans krypt behandlat med hemodialysis.  
Nordisk Med. 1968, n° 5, pp. 80-83



- 131 - SIMON D.  
Mise au point sur l'acidose lactique.  
EMC - Anesthésie-Réanimation, 1977, n°36.860 A 20, pp. 1-3
- 131b - SHEPPARD J.M., LAWRENCE J.R., OON R.C.S., THOMAS D.W., ROW P.G.  
WISE P.H.  
Lactic Acidosis : Recovery Associated with use of peritoneal dialysis.  
Aust. N.Z.J. Med. 1972, n° 4, pp. 389-392
- 132 - SMADJA M., OPOLON P., HADCHOUËL P., TOUBOUL J.P., CAROLI J.  
Les acidoses lactiques au cours des hépatopathies.  
Med. Chir. dig. 1972, n° 1, pp. 179-184
- 133 - STRAUSS F.G., SULLIVAN M.A.  
Phenformin intoxication resulting in lactic acidosis.  
Johns Hopkins Med. J. 1971, t. 128, n° 5, pp. 278-281
- 134 - TARADASH M.R., JACOBSON L.B.  
Vasodilator therapy of idiopathic lactic acidosis..  
New Engl. J. Med. 1975, t. 293, n° 10, pp. 468-471
- 135 - TARTULIER M. et ECLACHE J.P.  
Une méthode simple pour évaluer chez l'homme les perturbations de  
l'équilibre acide-base.  
Annales Anesth. Franc. 1973, t. XIV, n° 5, pp. 441-448
- 136 - TOEWS C.J., KYNER J.L., CONNON J.J., CAHILL G.F.  
The effect of phenformin on gluconeogenesis in isolated perfused  
rat liver.  
Diabetes, 1970, n° 19, p. 368
- 137 - TOMKINS A.M., BLOOM A., JONES R.  
Lactic acidosis occurring during phenformin therapy.  
Postgrad. Med. J. 1972, t. 48, pp. 386-387



- 138 - TRANQUADA R.E., BERNSTEIN S. and GRANT W.J.  
Intravenous methylene blue in the therapy of lactic acidosis.  
Arch. Int. Med. 1964, n° 114, p.13
- 139 - TRANQUADA R.E., GRANT W.J. et PETERSON Ch.R.  
Lactic acidosis.  
Arch. Int. Med. 1966, t. 117, n° 2, pp. 192-202
- 140 - TRANQUADA R.E., BERNSTEIN S. and MARTIN H.E.  
Irreversible lactic acidosis associated with phenformin therapy.  
J.A.M.A. 1975, n° 184, pp. 159-164
- 141 - TUGAYE A., RENDU Ch., DEUIL R.  
Coma avec acidose lactique chez un diabétique traité par le phénéthylbiguanide.  
Cahiers Coll. Med. Hop. Paris 1968, t. 9, pp. 1055-1057
- 142 - VACHON F. et AMIEL C.  
Acidose métabolique au cours des intoxications.  
Acidose Métabolique et Méningites en Réanimation, Librairie ARNETTE  
1966, pp. 73-94
- 143 - WATERS W.C., HALL J.D. and SCHWARTZ W.B.  
Spontaneous lactic acidosis  
1963, t. 35, n° 5 Décembre, pp. 781-793
- 144 - WESTERWELT F.B., OWEN J.A., HORNBAKER J.H., GORSUCH J.C.  
Lactic acidosis. A case treated with THAM and hemodialysis.  
Virginia Med. 1966, n° 93, pp.251-255
- 145 - WILLIAMS D.N., KNIGHT A.H., GOLDBERG D.M.  
Lactic acidosis and hyperamylasaemia associated with phenformin therapy.  
Postgraduate Medical Journal, Déc. 1974, t. 50, pp. 765-766



146 - YAMAZAKI T. et al.

Lactate, Pyruvate and excess lactate during ether and halothane anesthesia in infants and children.

Anesthesiology, Oct. 1975, t. 43, n° 4, pp. 410

147 - YUDKIN J., COHEN R.D.

The effect of acidosis on lactate removal by the perfused rat kidney.

Clin. Sci. Molec. Med. 1976, t. 50, n° 3, pp. 185-194



I. C. VAUBECOUR  
*l'Imprimerie des étudiants lyonnais*  
11 et 13 Rue Vaubecour  
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85





I. C. VAUBECOUR  
*l'imprimerie des étudiants lyonnais*  
11 et 13 Rue Vaubecour  
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85